

---

# EFEO/IFRA

## Documento de orientación sobre la evaluación ambiental de las sustancias complejas naturales (NCS)



**E.F.E.O.**

European Federation of Essential oils

Federación Europea de Aceites Esenciales - EFEO

Sonninstraße 28, 20097 Hamburgo/Alemania

Tel.: ++49-40 23 60 16 34

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

Correo electrónico: [efeo@wga-hh.de](mailto:efeo@wga-hh.de)

[www.efeo-org.org](http://www.efeo-org.org)



Asociación Internacional de Fragancias

Rue du Marché 9, 1204 Ginebra, Suiza

Tel.: +41 22 780 91 11

Fax: +41 22 431 88 06

[www.ifraorg.org](http://www.ifraorg.org)

# ÍNDICE

## PARTE I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES ..... 1

<b>I.1.</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>I.2.</b>	<b>Antecedentes reglamentarios.....</b>	<b>3</b>
I.2.1.	Consideraciones generales .....	3
I.2.2.	Identificación de las NCS .....	3
I.2.3.	Requisitos de información en el marco de REACH .....	4
I.2.3.1.	Requisitos de información estándar .....	5
I.2.3.2.	Información estándar sobre la ecotoxicidad y el destino final en el medio ambiente .....	5
I.2.3.3.	Valoración de la seguridad química (para sustancias > 10 t/a) .....	6
I.2.3.4.	Alternativas a los ensayos.....	7
I.2.3.5.	Guía práctica .....	7
<b>I.3.</b>	<b>Valoración de los peligros para el medio ambiente .....</b>	<b>7</b>
I.3.1.	Clasificación y etiquetado.....	8
I.3.1.1.	«Constituyentes relevantes» a efectos de la clasificación.....	8
I.3.1.2.	Identificación y evaluación de los datos relevantes disponibles .....	9
I.3.1.3.	Especificaciones de las sustancias multiconstituyentes y las UVCB a efectos de la clasificación ....	9
I.3.1.4.	Enfoques para la clasificación de las NCS .....	10
I.3.2.	Valoración PBT/mPmB.....	10
I.3.2.1.	Criterios para identificar las sustancias PBT y mPmB .....	11
I.3.2.2.	Posibles resultados de la evaluación PBT .....	11
I.3.2.3.	Constituyentes relevantes a efectos de la evaluación PBT.....	12
I.3.2.4.	Posible necesidad de obtener datos adicionales .....	13
I.3.2.5.	Terminología .....	13
I.3.2.6.	Especificidades de las UVCB y NCS en la valoración PBT/mPmB .....	14
I.3.2.6.1.	«Constituyentes relevantes» para la evaluación PBT de las NCS .....	14
I.3.2.6.2.	Identificación de los «constituyentes relevantes» en sustancias multiconstituyentes y UVCB15	
I.3.2.6.3.	Criterios de identificación y evaluación PBT.....	16
<b>I.4.</b>	<b>Enfoques de evaluación de las UVCB .....</b>	<b>16</b>
<b>I.5.</b>	<b>Derivación de la PNEC y caracterización del riesgo .....</b>	<b>17</b>

## PARTE II. ENFOQUES DE EVALUACIÓN AMBIENTAL PARA LAS NCS ..... 19

<b>II.1.</b>	<b>Caracterización de las NCS y consideraciones específicas .....</b>	<b>19</b>
<b>II.2.</b>	<b>Enfoques para evaluar las NCS.....</b>	<b>20</b>
II.2.1.	Enfoques y estrategias de evaluación para las NCS .....	20
II.2.1.1.	«Enfoque de constituyentes conocidos» .....	21
II.2.1.2.	«Enfoque de bloques» (creación de perfiles de fracciones).....	22
II.2.1.3.	«Enfoque de la sustancia completa» .....	23
II.2.2.	Métodos para agrupar los bloques de constituyentes de las NCS .....	24
<b>II.3.</b>	<b>Clasificación y etiquetado.....</b>	<b>28</b>
II.3.1.	Clasificación basada en cálculos que utilizan los datos de constituyentes o bloques de constituyentes relevantes.....	28
II.3.1.1.	Principio .....	28
II.3.1.2.	Clasificación de los constituyentes .....	28
II.3.2.	Clasificación determinada a partir de datos sobre la propia NCS .....	36

II.3.2.1.	Principio .....	36
II.3.2.1.1.	Para la clasificación de peligro agudo ( a corto plazo).....	36
II.3.2.1.2.	Para la clasificación de peligro a largo plazo .....	37
<b>II.4.</b>	<b>Obtención de datos para la evaluación ambiental.....</b>	<b>38</b>
II.4.1.	Requisitos de información según los anexos VII y VIII de REACH.....	38
II.4.1.1.	Enfoque de constituyentes/«bloque de constituyentes».....	38
II.4.1.1.1.	Toxicidad acuática .....	38
II.4.1.1.2.	Biodegradación.....	40
II.4.1.2.	Enfoque de la sustancia completa (ensayos de la propia NCS) .....	41
II.4.1.2.1.	Toxicidad acuática .....	41
II.4.1.2.1.1.	Principio y método de WAF.....	41
II.4.1.2.2.	Biodegradación.....	44
II.4.1.2.3.	Bioacumulación .....	44
II.4.1.3.	Obtención de datos para otros parámetros relevantes.....	45
II.4.1.3.1.	Inhibición de la respiración de lodos activados.....	45
II.4.1.3.2.	Degradación abiótica (hidrólisis) .....	45
II.4.1.3.3.	Análisis de adsorción/desorción .....	46
II.4.2.	Obtención de datos mediante métodos sin ensayos ((Q)SAR, extrapolación) .....	46
II.4.2.1.	(Q)SAR.....	47
II.4.2.2.	Extrapolación .....	51
II.4.2.2.1.	Enfoque de constituyentes.....	52
II.4.2.2.2.	Enfoque de la sustancia completa.....	55
<b>II.5.</b>	<b>Valoración de la persistencia, bioacumulación y toxicidad (PBT) .....</b>	<b>57</b>
II.5.1.	Requisitos generales .....	57
II.5.2.	Primera etapa: Cribado .....	57
II.5.2.1.	Persistencia.....	58
II.5.2.2.	Bioacumulación.....	58
II.5.2.3.	Toxicidad.....	59
II.5.3.	Metodología de segundo nivel.....	59
II.5.3.1.	Persistencia.....	59
II.5.3.2.	Bioacumulación.....	59
II.5.3.3.	Toxicidad.....	60
II.5.4.	Evolución actual .....	60
<b>II.6.</b>	<b>Evaluación del riesgo.....</b>	<b>60</b>
II.6.1.	Enfoques de evaluación del riesgo para NCS .....	61
II.6.1.1.	Enfoque de constituyentes .....	62
II.6.1.2.	Enfoque de bloques .....	63
II.6.1.3.	Enfoque de la sustancia completa .....	63
II.6.2.	Evaluación de la exposición (determinación de la PEC) .....	63
II.6.3.	Valoración del peligro (determinación de la PNEC) .....	64
II.6.3.1.	Enfoque de bloques .....	64
II.6.3.2.	Enfoque de constituyentes .....	64
II.6.3.3.	Enfoque de la sustancia completa .....	64
II.6.4.	Observaciones finales.....	64
<b>II.7.</b>	<b>Consideraciones económicas.....</b>	<b>65</b>
II.7.1.	Iniciativas europeas.....	65
II.7.2.	Iniciativas nacionales y regionales .....	65

# Resumen de los requisitos de REACH y CLP para la evaluación ambiental de las NCS

<b>&lt; 1 t</b>	<b>≥ 1 t</b>			
<b>Clasificación y etiquetado <sup>1)</sup></b>	<b>Clasificación y etiquetado <sup>2)</sup></b>			
	TOXICIDAD AGUDA	CRÓNICA - EFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO		
<p>No es necesario generar datos a efecto de la clasificación.</p> <p>Se basa únicamente en datos disponibles sobre la propia NCS y, si no estuviesen disponibles, sobre los constituyentes procedentes, por ejemplo, de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Manual de etiquetado de la IFRA</li> <li>Inventario o clasificación armonizada de CLP (anexo VI del Reglamento CLP)</li> <li>Página web de la ECHA</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.3</b></p>	<p>-&gt; <b>Enfoque de cálculo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>constituyentes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>toxicidad medida</li> <li>predicha mediante modelos o extrapolación</li> </ul> </li> <li>enfoque de bloques</li> <li>predicciones de toxicidad de las mezclas <sup>#</sup></li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.3.1.2</b></p> <p>-&gt; <b>Resultados medidos procedentes de ensayos en el aceite mismo</b></p> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.3.2.1.1</b></p>	BIODEGRADACIÓN	BIOACUMULACIÓN	TOXICIDAD ACUÁTICA
		<p><b>Si se realiza por constituyentes [o enfoque de bloques]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>biodegradación medida</li> <li>predicha mediante modelos o extrapolación <b>Sección II.3.1.2</b></li> </ul> <p><b>Si se realiza por aceite esencial (NCS en sí)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>predicción de la biodegradación de la NCS en sí<sup>#</sup></li> <li>medida de la biodegradación<sup>§</sup></li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.3.2.1.2</b></p>	<p>-Predicciones mediante modelos o medición indirecta/directa de <math>\log K_{ow} &gt; 4</math>; o <math>FBC &gt; 500</math></p> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.3.1.2</b> <b>Sección II.3.2.1.2</b></p>	<p>Similar al enfoque de toxicidad aguda, pero: los modelos son menos adecuados y es más difícil obtener datos medidos sobre la toxicidad crónica (desafíos técnicos)</p> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.3.1.2</b> <b>Sección II.3.2.1.2</b></p>

# disponibles modelos de mezcla específicos; § únicamente cuando los constituyentes tienen estructuras semejantes

- 1) no es necesaria nueva información
- 2) conjunto de datos requerido de conformidad con los anexos VII, VIII o IX, en función del intervalo de tonelaje
- 3) basado en los datos disponibles y en la ponderación de las pruebas
- 4) basado en tonelajes y en usos de aceites esenciales
- 5) para sustancias peligrosas

<b>≥ 10 t</b>			
<b>Evaluación de la persistencia, bioacumulación y toxicidad <sup>3)</sup></b>	<b>Valoración de la seguridad química <sup>4)</sup></b>		
	<b>Evaluación del riesgo ambiental <sup>5)</sup>: CCR*: PEC/PNEC será &lt; 1</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de los datos obtenidos con arreglo a los anexos VII y VIII de REACH,</li> <li>Ponderación de las pruebas y cualquier prueba científica sólida según el anexo XIII revisado</li> <li>Para los criterios, véase el apéndice 2</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.5</b></p>	Exposición - concentración ambiental prevista (PEC)	Efectos - concentración prevista sin efecto (PNEC)	
	<p>PEC ponderada del constituyente</p> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.6.2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enfoque de constituyentes: Enfoque de componentes críticos, identificación del componente principal</li> <li>Enfoque de bloques</li> <li>Sustancia completa**</li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Sección II.6.3</b></p>	

\* Coci ente de caracterización del riesgo; \*\*Precaución para obtener PNEC

# Documento de orientación sobre la evaluación ambiental de las sustancias complejas naturales (NCS) para la fecha límite de REACH 2018

## PARTE I. Introducción y antecedentes

### I.1. Introducción

El objetivo del presente documento es ofrecer información orientativa a las empresas asociadas sobre los requisitos reglamentarios para la evaluación ambiental de las sustancias complejas naturales (NCS), también a efectos de su clasificación y etiquetado, el registro REACH<sup>1</sup>, así como la evaluación de sus posibles propiedades persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT) y de sus posibles propiedades muy persistentes y muy bioacumulables (mPmB).

El presente documento complementa al Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de la ECHA y al Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de NCS de EFEO/IFRA<sup>2</sup>. También actualiza la parte relativa al medio ambiente del Protocolo para el registro en REACH de las sustancias complejas naturales (revisión 2, 7 de enero de 2009).

***Este documento de orientación se ha elaborado en estrecha colaboración con la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) y se basa en los documentos de orientación de la ECHA que actualmente se encuentran en proceso de actualización. Por tanto, los usuarios de este documento deberán consultar el sitio web de la ECHA ([www.echa.europa.eu](http://www.echa.europa.eu)) en el futuro para obtener información orientativa actualizada.***

***La información incluida en el presente documento no tiene carácter de asesoramiento jurídico ni implica responsabilidad de sus autores. Es responsabilidad de los usuarios de este documento garantizar el cumplimiento con los Reglamentos REACH y CLP<sup>3</sup> al registrar y comercializar las sustancias complejas naturales.***

El presente documento de orientación presta especial atención a los requisitos de la evaluación ambiental de las NCS con arreglo a REACH, debido a que han resultado ser un gran desafío en cuanto a su aplicación, ya que en la mayoría de los casos abordan los posibles efectos de las sustancias multiconstituyentes o las sustancias UVCB<sup>4</sup> en los ecosistemas de cualquier compartimento ambiental, y deben tenerse en cuenta con respecto al destino final en el medio ambiente y el comportamiento de dichas sustancias.

---

<sup>1</sup> Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión.

<sup>2</sup> Documento de orientación sobre la identificación de sustancias y la equiparación de sustancias complejas naturales (NCS) de EFEO/IFRA en el marco de los Reglamentos REACH y CLP (<http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>).

<sup>3</sup> Reglamento (CE) n.º 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.

<sup>4</sup> Sustancias de composición desconocida o variable, productos de reacción complejos o materiales biológicos.

Dada su naturaleza biológica, la composición de las NCS puede variar significativamente, de composiciones sencillas de varios constituyentes a sustancias muy complejas con más de 100 constituyentes que no se pueden caracterizar en su totalidad. Asimismo, los constituyentes de una NCS pueden presentar diversas propiedades fisicoquímicas que no son relevantes solamente para su evaluación ambiental (por ejemplo, la solubilidad en agua, la volatilidad, la lipofilia y la capacidad de adsorción sobre partículas y superficies), sino también para su clasificación y etiquetado, lo que da lugar a varios problemas relacionados con la caracterización y la realización de ensayos, así como dificultades para realizar con éxito la evaluación ambiental.

Por todas estas razones, es muy importante que los solicitantes de registro sepan primero cómo identificar y caracterizar correctamente sus NCS. Esto también ayudará a determinar el tonelaje específico que se debe utilizar al registrar cada sustancia caracterizada y, por consiguiente, el tipo de datos necesarios para el registro. Se puede obtener información más detallada sobre cómo identificar las NCS y cómo caracterizar su composición en el Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de NCS.

La primera parte del presente documento de orientación ofrece un resumen de los requisitos reglamentarios aplicables a las NCS con arreglo a los Reglamentos REACH y CLP<sup>5</sup> que están relacionados con los efectos medioambientales de dichas sustancias, así como con los conceptos y enfoques que se pueden utilizar para cumplir dichos requisitos. Se incluyen capítulos sobre la recogida y obtención de datos ambientales y sobre la evaluación de dichos datos, incluidas la clasificación y el etiquetado y la derivación a PNEC, la evaluación de PBT/mPmB, así como la caracterización del riesgo. Estos capítulos deben considerarse conjuntamente y tratarse de forma global al determinar la estrategia para evaluar los efectos ambientales de las NCS, ya que los requisitos de una etapa pueden influir en el nivel de datos necesarios en otra etapa dentro de la evaluación global.

Asimismo, en la presente Parte se introducen varios enfoques de evaluación de las NCS y la identificación de sus «constituyentes relevantes».

**No obstante, cabe señalar que el «enfoque de la sustancia completa» que se indica en el presente documento como opción para evaluar las sustancias UVCB o multiconstituyentes en la práctica podría resultar difícil de aplicar a las NCS a efectos de la clasificación y el etiquetado, la evaluación de PBT/mPmB y la evaluación del riesgo para el medio ambiente en general, incluidos los requisitos del ensayo. Para obtener información más detallada sobre los enfoques de evaluación, véanse las secciones I.4. y II.2.1. del presente documento.**

En la segunda parte del presente documento se ofrece información orientativa más detallada sobre cada una de estas cuestiones, con ejemplos ilustrativos.

---

<sup>5</sup> Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n.º 1907/2006.

## I.2. Antecedentes reglamentarios

### I.2.1. Consideraciones generales

El Reglamento REACH parte de la premisa de que es responsabilidad de los fabricantes, importadores y usuarios intermedios lograr que la fabricación, la comercialización o el uso de las sustancias no afecten negativamente a la salud humana ni al medio ambiente.

Para los fabricantes e importadores, esto implica la presentación de un expediente de registro para todas las sustancias que fabrican o importan en cantidades de una tonelada o más por año. Será el tonelaje fabricado o importado por año lo que determine el nivel de datos necesario para el registro con arreglo a los anexos VI a X de REACH.

Las sustancias fabricadas e importadas en cantidades inferiores a una tonelada por año solo serán objeto de los requisitos de clasificación y etiquetado con arreglo al Reglamento CLP (es decir, la obligación de realizar una clasificación propia sobre la base de los datos relevantes disponibles y de notificar esta información en el catálogo de clasificación y etiquetado). Para las sustancias en cantidades superiores a 1 tonelada por año, todos los datos disponibles se deben tener en cuenta antes de llevar a cabo nuevos ensayos con objeto de cumplir los requisitos de información estándar para cada umbral de tonelaje (de 1 a 10 toneladas, de 10 a 100 toneladas, de 100 a 1 000 toneladas y más de 1 000 toneladas). En algunos casos, también es posible adaptar los requisitos de información estándar.

Cuando una sustancia se fabrica o importa en cantidades de diez toneladas o más por año, también se debe realizar una valoración de la seguridad química (VSQ) e incluirla en el expediente de registro en forma de informe sobre la seguridad química (ISQ). La información sobre los peligros recogida u obtenida en el contexto de la VSQ, a su vez, se utiliza en la clasificación y etiquetado, la evaluación PBT y la derivación de los niveles con o sin umbral para la salud humana y el medio ambiente.

Solo cuando el resultado de la valoración del peligro indica que la sustancia se clasifica con arreglo a determinadas clases de peligro, o que la sustancia se evalúa como PBT o mPmB, es necesario incluir una evaluación de la exposición y una caracterización del riesgo en el ISQ.

### I.2.2. Identificación de las NCS

El Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de la ECHA considera que por lo general las NCS pertenecen a la subcategoría «subtipo 3 de UVCB». Sin embargo, también se pueden caracterizar como sustancias monoconstituyentes o multiconstituyentes<sup>6</sup> en función de su composición. En el Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de NCS se puede obtener más información sobre las convenciones sobre la denominación de las NCS.

---

<sup>6</sup> **Las sustancias monoconstituyentes** son sustancias definidas que presentan un constituyente en una concentración mínima del 80 % (p/p).

**Las sustancias multiconstituyentes** son sustancias definidas que constan de varios constituyentes principales presentes en concentraciones generalmente superiores o iguales al 10 % e inferiores al 80 % (p/p).

**Las sustancias UVCB** son sustancias de composición desconocida o variable, productos de reacción complejos o materiales biológicos. Estas sustancias no pueden identificarse suficientemente mediante los parámetros mencionados.

Pese a que la caracterización de las NCS se basa en el origen botánico, los procesos de fabricación y la composición química, la composición química es el factor determinante clave para decidir si una determinada NCS puede clasificarse como UVCB o como sustancia monoconstituyente o multiconstituyente.

La caracterización de las NCS como UVCB o sustancia monoconstituyente o multiconstituyente influirá en el tipo de datos necesarios para presentar el expediente de registro y en la capacidad para utilizar enfoques sin ensayos, como la extrapolación, la agrupación o el uso de predicciones de modelo (Q)SAR (relación cuantitativa entre estructura y actividad) con constituyentes conocidos o sospechados relevantes, tal como se explica en la sección I.2.3.4.

La composición de las NCS también puede influir en la clasificación de peligro de la sustancia con arreglo al Reglamento CLP y, por tanto, en la evaluación PBT y la valoración del peligro en general.

Según la sección 4.3.1.1 del Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de la ECHA, la información sobre la composición de las UVCB no debe distinguir entre los constituyentes y las impurezas, pero la composición química y la identidad de los constituyentes se debe seguir indicando en caso de que se conozcan.

Todos los constituyentes conocidos y todos los constituyentes presentes en concentraciones  $\geq 10\%$  deben notificarse mediante un nombre IUPAC y eventualmente también deben indicarse el nº CAS y las concentraciones típicas y los intervalos de concentración. Los constituyentes desconocidos deben identificarse en la medida de lo posible mediante una descripción genérica de su naturaleza química.

Cuando un expediente de registro engloba varias calidades<sup>7</sup>, también se deben proporcionar los intervalos de composición de las distintas calidades.

Sin embargo, la sección 4.3.1.1 del Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de la ECHA también establece que los constituyentes, los aditivos y las impurezas (en el caso de las sustancias monoconstituyentes o multiconstituyentes) que sean relevantes para la clasificación o la evaluación PBT de la sustancia deben identificarse siempre, independientemente de su concentración<sup>8</sup>.

### **I.2.3. Requisitos de información en el marco de REACH**

El artículo 12 de REACH especifica la información que deberá presentarse en función del tonelaje. En primer lugar, confirma que deberá presentarse «toda la información fisicoquímica, toxicológica y ecotoxicológica pertinente de que disponga el solicitante de registro».

---

<sup>7</sup> Véase la pregunta 2 de la página 7 del Documento de orientación sobre la identificación de sustancias y la equiparación de sustancias complejas naturales (NCS) de EFEO/IFRA en: <http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>.

<sup>8</sup> Esto tiene su origen en i) el Reglamento CLP que por motivos prácticos establece los valores de corte de las sustancias que contienen sustancias peligrosas (impurezas, aditivos y constituyentes) que deben tenerse en cuenta para la clasificación, así como en ii) el anexo XIII de REACH que establece que «en la identificación también se tendrán en cuenta las propiedades PBT y mPmB de los constituyentes relevantes de una sustancia y los productos de transformación o degradación relevantes».

### I.2.3.1. Requisitos de información estándar

El artículo 12 establece los requisitos de información mínimos o «estándar» que deberán presentarse por umbral de tonelaje, y el artículo 23 indica los plazos relevantes para las sustancias en fase transitoria, del siguiente modo:

**Tabla 1: Requisitos de información estándar por intervalo de tonelaje**

Umbral de tonelaje	Subgrupos	Requisitos de información estándar
< 1 tonelada		Ninguno (solo clasificación y etiquetado con arreglo al Reglamento CLP)
1 < 10 toneladas	Sustancias en fase transitoria que no cumplen los criterios del anexo III <sup>9</sup>	Anexo VI de REACH (datos administrativos, identificación de sustancias, clasificación y etiquetado y datos de exposición) + Sección 7 del anexo VII de REACH (información sobre las propiedades fisicoquímicas)
	Sustancias en fase transitoria que cumplen los criterios del anexo III	Igual que en la línea anterior + Anexo VII de REACH
10 < 100 toneladas		Igual que en la línea anterior + Anexo VIII de REACH + VSQ
100 < 1 000 toneladas		Igual que en la línea anterior + Anexo IX de REACH
> 1 000 toneladas		Igual que en la línea anterior + Anexo X de REACH

Por tanto, los requisitos de información estándar de los anexos IX y X por lo general no se aplicarán a los expedientes de registro de 2018.

### I.2.3.2. Información estándar sobre la ecotoxicidad y el destino final en el medio ambiente

Puesto que el presente documento se dirige a los expedientes presentados antes del plazo de REACH 2018, se aplicarán los requisitos de información estándar sobre la ecotoxicidad y el destino final en el medio ambiente relativos a las sustancias de los anexos VII y VIII, que se resumen a continuación<sup>10</sup>:

<sup>9</sup> Criterios de las sustancias registradas entre 1 y 10 toneladas, en relación con el artículo 12, apartado 1, letras a) y b):

a) sustancias de las que se predice [esto es, mediante la aplicación de cálculos (Q)SAR o de otras pruebas] que, probablemente, cumplirán los criterios de clasificación en las categorías 1A o 1B de las clases de peligro de carcinogenicidad, mutagenicidad en células germinales o toxicidad para la reproducción o los criterios del anexo XIII;

b) sustancias:

i) con uso o usos dispersivos o difusos, en particular en caso de que se utilicen en mezclas destinadas a los consumidores o se incorporen a artículos destinados a los consumidores;

ii) de las que se predice [esto es, mediante la aplicación de cálculos (Q)SAR o de otras pruebas] que, probablemente, cumplirán los criterios de clasificación en cualquiera de las clases o diferenciaciones de peligro para la salud humana o para el medio ambiente establecidas en el Reglamento (CE) n.º 1272/2008.

<sup>10</sup> Los requisitos de información fisicoquímica no se contemplan en el presente documento. No obstante, el coeficiente de reparto octanol/agua (log Kow) es pertinente como evaluación de cribado de la bioacumulación a efectos de la clasificación y etiquetado medioambiental y de la evaluación PBT. Por tanto, en la Parte II del presente documento se analizan métodos como el uso de la directriz 117 de la OCDE para determinar el intervalo de log Kow de una NCS. La determinación de otras propiedades fisicoquímicas pertinentes (es decir, la presión de vapor y la solubilidad en agua) fue analizada en el Protocolo para el registro en REACH de las sustancias complejas naturales (revisión 2, 7 de enero de 2009).

**Tabla 2: Requisitos de información estándar sobre el medio ambiente para las sustancias de los anexos VII y VIII**

Anexo de REACH	Requisitos de información	VII	VIII
<b>Volumen (t/a)</b>		<b>&gt;1</b>	<b>&gt;10</b>
9.1.1	Ensayos de toxicidad a corto plazo en <i>dafnias</i>	x	x
9.1.2	Estudio de inhibición del crecimiento en algas	x	x
9.1.3	Ensayos de toxicidad a corto plazo en peces		x
9.1.4	Ensayo de inhibición de la respiración de lodos activados		x
9.2.1.1	Degradación biótica (ensayo de fácil biodegradabilidad)	x	x
9.2.2	Degradación abiótica (hidrólisis= f(pH))		x
9.3.1	Estudio de cribado de adsorción/desorción		x

### I.2.3.3. Valoración de la seguridad química (para sustancias > 10 t/a)

Cuando las sustancias se fabrican o importan en volúmenes iguales o superiores a 10 toneladas, es necesario realizar una VSQ que incluya 1) una valoración de los peligros para el medio ambiente y 2) una valoración PBT/mPmB.

En general, tal como se describe en el artículo 14 de REACH, una VSQ se compone de los siguientes pasos:

- Recogida y obtención de la información disponible y necesaria sobre las propiedades intrínsecas;
- Valoración de los peligros fisicoquímicos, incluida la clasificación;
- Valoración de los peligros para la salud humana; incluida la clasificación y la derivación de los niveles sin efecto derivado (DNEL) o de los niveles derivados con efecto mínimo (DMEL);
- Valoración de los peligros para el medio ambiente; incluida la clasificación y la derivación de las concentraciones previstas sin efecto (PNEC);
- Valoración PBT y mPmB.

Solo si el resultado de la valoración del peligro indica que la sustancia se clasifica con arreglo a cualquiera de las clases de peligro o las categorías del apartado 4 del artículo 14<sup>11</sup> o que la sustancia se clasifica como PBT o mPmB, es necesario realizar una evaluación de la exposición y una caracterización del riesgo.

<sup>11</sup> Clases de peligro que se recogen en el apartado 4 del artículo 14: explosivos (2.1), gases inflamables (2.2), aerosoles inflamables (2.3), gases oxidantes (2.4), líquidos inflamables (2.6), sólidos inflamables (2.7), sustancias que reaccionan espontáneamente y mezclas de tipos A y B (2.8), líquidos pirofóricos (2.9), sólidos pirofóricos (2.10), sustancias y mezclas que en contacto con el agua emiten gases inflamables (2.12), líquidos oxidantes de categorías 1 y 2 (2.13), sólidos oxidantes de categorías 1 y 2 (2.14), peróxidos orgánicos de los tipos A a F (2.15); aquellos que provocan toxicidad aguda (3.1), corrosión/irritación cutánea (3.2), lesiones oculares graves/irritaciones oculares (3.3), sensibilización respiratoria o cutánea (3.4), mutagenicidad en células germinales (3.5), carcinogenicidad (3.6), efectos adversos sobre la función sexual y la fertilidad o sobre el desarrollo (3.7), efectos distintos de los narcóticos (3.8), STOT repe. (3.9), riesgo de aspiración (3.10); aquellos que son peligrosos para el medio acuático (4.1); y los que son peligrosos para la capa de ozono (5.1).

#### **I.2.3.4. Alternativas a los ensayos**

Los requisitos de información estándar sobre los peligros para el medio ambiente, tal como se recogen en los anexos VI a X de REACH, no tienen que satisfacerse necesariamente llevando a cabo nuevos ensayos experimentales. En primer lugar debe tenerse en cuenta la información disponible existente, incluido el uso de «enfoques sin ensayos», como el uso de métodos *in vitro*, las predicciones (Q)SAR, los enfoques de extrapolación y agrupación, así como las adaptaciones a los requisitos de información estándar con arreglo al anexo XI.

De hecho, la obtención de nuevos datos sobre la ecotoxicidad para satisfacer los requisitos de información incluidos en la evaluación PBT debe considerarse únicamente como opción de último recurso (anexo VI, paso 4 de REACH) especialmente cuando participan animales vertebrados y deben utilizarse enfoques sin ensayos siempre que sea posible para corregir las deficiencias de información.<sup>12</sup>

#### **I.2.3.5. Guía práctica**

En la sección R.7.8.4.1 del Documento de orientación sobre los requisitos de información y sobre la valoración de la seguridad química de la ECHA («Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA») se ofrece una guía práctica sobre cómo evaluar la relevancia y la fiabilidad de la información disponible.

Una vez recopilados todos los datos disponibles, se debe realizar un análisis de las deficiencias de información mediante la comparación de las necesidades de información identificadas para la sustancia con los datos disponibles que se consideran relevantes y fiables.

Cuando, como resultado de dicho análisis, sea evidente que no es posible cumplir los requisitos de información, puede que sea necesario obtener nueva información. Para los requisitos de información del anexo VII o VIII, todos los ensayos se deben realizar de conformidad con el artículo 13 y, en el caso de las sustancias contempladas en el anexo IX o X, las propuestas de ensayo se deben presentar a la ECHA antes de que ningún ensayo se lleve a cabo.

Las estrategias de ensayo integradas (ITS) se encuentran disponibles en la Parte B del Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA, y ofrecen orientaciones específicas de los parámetros sobre cómo recopilar y evaluar la información disponible y tener en cuenta nuevas necesidades en materia de datos y estrategias de ensayo. En la Parte II del presente documento de orientación también se ilustrarán los posibles enfoques dirigidos a evaluar la información sobre los peligros para el entorno acuático y el destino final en el medio ambiente.

### **I.3. Valoración de los peligros para el medio ambiente**

La valoración de los peligros para el medio ambiente incluye una evaluación de toda la información disponible sobre los peligros para los ecosistemas de cualquier compartimento ambiental (agua, aire, sedimentos o suelo). Asimismo, deben contemplarse los peligros para los depredadores de la cadena alimentaria (envenenamiento secundario) y los peligros para

---

<sup>12</sup> También pueden encontrarse orientaciones de la industria sobre los requisitos de datos y métodos de recogida de datos para el registro de las NCS utilizadas como ingredientes de las fragancias en el «Protocolo para el registro en REACH de sustancias complejas naturales» (revisión 2, 7 de enero de 2009).

la actividad microbiológica de los sistemas de tratamiento de aguas residuales. Los datos sobre el destino final en el medio ambiente (degradabilidad y bioacumulación) son también necesarios.

Los resultados de esta evaluación determinarán la clasificación y el etiquetado de la sustancia con arreglo al Reglamento CLP (véase la sección I.3.1.), así como la derivación de la concentración prevista sin efecto (PNEC) de cada compartimento (véase la sección I.5.) que deben tenerse en cuenta para la evaluación PBT.

### **I.3.1. Clasificación y etiquetado**

La clasificación con arreglo al Reglamento CLP es un proceso de dos pasos donde se identifica toda la información relevante disponible sobre las sustancias y mezclas y su posterior evaluación a fin de tomar una decisión sobre la clasificación y el etiquetado conforme a los criterios establecidos en el anexo I del Reglamento CLP.

Para la clasificación de los peligros para el medio ambiente, los criterios se establecen en la sección 4.1.2 (relativa a las sustancias) y la sección 4.1.3 (relativa a las mezclas) del anexo I del Reglamento CLP.

La clasificación de los peligros para el medio ambiente se basa en los datos sobre toxicidad acuática de las sustancias o las mezclas, y en la información sobre su comportamiento en términos de degradación y bioacumulación. De hecho, para los peligros acuáticos agudos, la clasificación se basará únicamente en los datos sobre toxicidad acuática aguda. Sin embargo, para los peligros a largo plazo, la clasificación se basará en los datos sobre la toxicidad acuática crónica y la degradación. En caso de que falte información adecuada sobre la toxicidad crónica, se utilizarían los datos sobre la toxicidad acuática aguda y el destino final en el medio ambiente (incluido el log  $K_{ow}$  si no hubiese datos sobre la bioacumulación) para determinar la clasificación, tal como se indica en la tabla 4.1.0 del anexo I del Reglamento CLP.

En virtud del Reglamento CLP no es necesario obtener datos nuevos a efectos únicamente de la clasificación. Por tanto, cuando los criterios no se pueden aplicar directamente a la información identificada disponible (como pueda ser el caso de las sustancias < 10 toneladas), se debe realizar la evaluación mediante una ponderación de las pruebas, junto con el juicio de especialistas.

#### **I.3.1.1. «Constituyentes relevantes» a efectos de la clasificación**

Con arreglo al Reglamento CLP, las sustancias que contienen sustancias peligrosas identificadas (en forma de impureza, aditivo o constituyente individual) deben tenerse en cuenta a efectos de la clasificación, si la concentración de la sustancia peligrosa es igual o superior a los valores de corte aplicables establecidos en la sección 1.1.2.2 del anexo I del Reglamento CLP.

Esto implica que la identificación y evaluación de los datos disponibles a efectos de la clasificación deben contener información sobre la sustancia propiamente dicha, así como sobre los «constituyentes relevantes» que, conforme a lo dispuesto en la sección 4.1.3.1 del anexo I del Reglamento CLP, son *«los clasificados como “categoría aguda 1” o “categoría crónica 1” y que están presentes en concentraciones de 0,1 % (p/p) o mayores, y los clasificados como “categoría crónica 2”, “categoría crónica 3” o “categoría crónica 4” y que están presentes en concentraciones de 1 % (p/p) o mayores [...]». En general, para las sustancias*

*clasificadas como categoría aguda 1 o categoría crónica 1, se tendrá en cuenta la concentración (0,1/M) %».*

Para las sustancias muy tóxicas (Acuático agudo 1 o Acuático crónico 1), deberán tenerse en cuenta los factores multiplicadores (factores M)<sup>13</sup> debido a que estas sustancias, incluso en concentraciones menores, podrían contribuir en la clasificación de la mezcla.

### **I.3.1.2. Identificación y evaluación de los datos relevantes disponibles**

Con arreglo al Documento de orientación sobre la aplicación de los criterios CLP de la ECHA (versión 4.1, junio de 2015) («Documento de orientación sobre CLP»), los criterios armonizados para la clasificación de sustancias como peligrosas para el medio ambiente acuático se centran en las sustancias únicas, pero hay excepciones para las sustancias complejas, como las sustancias multiconstituyentes y las UVCB: aunque en REACH se consideran «sustancias», el enfoque para su clasificación requiere tener en cuenta los constituyentes relevantes que contienen, por lo que pueden aplicarse las normas relativas a las «mezclas».

Para la clasificación de las mezclas, la identificación de la información relevante puede basarse en la mezcla en sí o en las sustancias individuales que contiene la mezcla en función del tipo de información disponible y de la clase/categoría de peligro de que se trate.

La evaluación de la información debe basarse en los datos de la mezcla en sí, si hay información válida, adecuada y fiable disponible sobre dicha mezcla. Sin embargo, esto no es aplicable a la evaluación de las propiedades de biodegradación y bioacumulación donde solo se deben utilizar los datos de los constituyentes individuales de la mezcla, siempre que sea posible, según lo dispuesto en el artículo 6, apartado 4, del Reglamento CLP.

Por tanto, para la clasificación de los peligros para el medio ambiente acuático se aplica un enfoque escalonado que tiene en cuenta la disponibilidad de la información sobre la mezcla en sí y sus constituyentes.

No obstante, según el anexo I de la sección 4.1.3.6.1, si no hay información adecuada disponible para todos los constituyentes relevantes de la mezcla, *«la mezcla se clasificará basándose sólo en los componentes conocidos, con la mención adicional en la FDS de que: "Contiene x % de componentes con un peligro desconocido para el medio ambiente acuático"».*

El enfoque escalonado para la clasificación de las mezclas se ofrece en la figura 4.1.2 de la sección 4.1.3.2 del anexo I del Reglamento CLP, y se reproduce en el apéndice 1 del presente documento.

### **I.3.1.3. Especificaciones de las sustancias multiconstituyentes y las UVCB a efectos de la clasificación**

---

<sup>13</sup> Con arreglo al artículo 10, apartado 1, del Reglamento CLP, *«los límites de concentración específicos y genéricos son límites que se asignan a una sustancia para indicar el umbral en el cual o por encima del cual la presencia de esa sustancia en otra sustancia o mezcla como impureza, aditivo o componente individual identificados lleva a clasificar la sustancia o la mezcla como peligrosa».* El concepto de factores multiplicadores (factores M) se ha introducido con arreglo al Reglamento CLP para las sustancias que son muy tóxicas para el medio ambiente acuático, ya que no se pueden aplicar límites de concentración específicos a esta clase de peligro para proporcionar una ponderación mayor al clasificar la mezcla. Por consiguiente, se deben aplicar los factores M a la concentración de sustancias clasificadas como Acuático agudo 1 o Acuático crónico 1 de la mezcla cuando esta se clasifica mediante el método sumatorio.

Las sustancias multiconstituyentes y las UVCB requieren consideraciones específicas a la hora de valorar la idoneidad de los datos disponibles para estas sustancias. De hecho, dado que estas sustancias no se pueden disolver en soluciones homogéneas, según lo dispuesto en la sección 4.1.3.2.2 del Documento de orientación sobre CLP relativa a las sustancias difíciles de someter a ensayo, no se garantiza la aplicabilidad de los métodos de ensayo estándar ni la interpretación de los resultados.

Por ejemplo, en lo que respecta a la toxicidad acuática, el Documento de orientación sobre CLP establece que *«para los productos orgánicos es necesario tomar en consideración el uso de los datos obtenidos mediante el ensayo de fracciones disueltas en agua (WAF) para la toxicidad acuática, y el uso de estos datos en el sistema de clasificación»*.

En la Parte II del presente documento se ofrece información más detallada sobre el principio y el método de las fracciones disueltas en agua (WAF), según OECD Monograph No. 23 (2000) al someter a ensayo la totalidad de la NCS para la toxicidad acuática.

Asimismo, en la Parte II del presente documento se detallan consideraciones específicas cuando se abordan otros parámetros, como la biodegradación y la bioacumulación.

#### **I.3.1.4. Enfoques para la clasificación de las NCS**

La clasificación de las NCS es un proceso muy complejo con normas adaptadas que deben aplicarse caso por caso. Sin embargo, por todo lo dicho, se desprende que hay dos enfoques relevantes para la clasificación de las NCS:

- Una clasificación basada en cálculos que utilizan los datos de los constituyentes o bloques de constituyentes conocidos, incluido el uso de la extrapolación o los resultados de (Q)SAR validados;
- Una clasificación basada en datos sobre la propia NCS.

En la Parte II del presente documento se ofrecen orientaciones más detalladas sobre cómo aplicar estos enfoques a efectos de la clasificación de las NCS, con ejemplos prácticos que ilustran los posibles enfoques.

#### **I.3.2. Valoración PBT/mPmB**

Las sustancias PBT son persistentes, bioacumulativas y tóxicas, mientras que las sustancias mPmB se caracterizan por tener una persistencia muy alta en combinación con una tendencia muy alta a bioacumularse.

Cuando las sustancias se fabrican o importan en volúmenes iguales o superiores a 10 toneladas, es necesario realizar una VSQ que incluya una valoración PBT/mPmB. Por tanto, esta evaluación no será necesaria en la mayoría de las NCS que se vayan a registrar antes de 2018, ya que pertenecen al intervalo de 1-10 toneladas.

En caso de que se necesite, una valoración PBT/mPmB requiere en primer lugar que los datos disponibles obtenidos en el contexto de la VSQ se utilicen y comparen con los criterios de PBT/mPmB establecidos en la sección 1 del anexo XIII. Si la sustancia cumple los criterios de PBT/mPmB (o si se considera PBT o mPmB en el expediente de registro), es necesario llevar a cabo una caracterización de la emisión, según lo dispuesto en la sección 4 del anexo I de

REACH, y una caracterización del riesgo, según lo dispuesto en la sección 6.5 del anexo I de REACH.

### **I.3.2.1. Criterios para identificar las sustancias PBT y mPmB**

Los criterios para identificar las sustancias PBT y mPmB se establecen en la sección 1 del anexo XIII y se reproducen en el apéndice 2 del presente documento. En la sección II.5. del presente documento se ofrece información más detallada.

El anexo XIII de REACH establece que para la identificación de sustancias PBT/mPmB, toda la información relevante se utilizará de forma integrada aplicando un enfoque de ponderación de las pruebas, junto con el juicio de especialistas, al comparar la información con los criterios del anexo XIII.

Esto implica que toda la información relevante para la identificación de una sustancia PBT o mPmB debe considerarse de forma conjunta, incluidos los resultados del seguimiento y la modelización, los datos *in vitro* y de animales, la información sobre la agrupación y el uso de la extrapolación, los resultados de (Q)SAR, los datos ocupacionales, así como los estudios epidemiológicos y clínicos.

El anexo XIII establece que *«los resultados disponibles se agruparán, independientemente de sus conclusiones individuales, para proceder a una única ponderación de las pruebas.»*

En tal caso, se debe aplicar un enfoque gradual según lo dispuesto en la sección 2 del anexo XIII.

La información disponible relevante se compara primero con los criterios establecidos en la sección 1 del anexo XIII y, en caso de que la sustancia cumpla dichos criterios o si se considera PBT/mPmB, será necesario llevar a cabo una caracterización de la emisión. Más adelante se ofrece un resumen del resultado de esta comparación<sup>14</sup>.

### **I.3.2.2. Posibles resultados de la evaluación PBT**

Se pueden extraer tres conclusiones del proceso de comparación:

- Si la sustancia no se considera PBT/mPmB, la valoración PBT/mPmB se interrumpirá en este nivel;
- Cuando la información disponible indica que la sustancia es una PBT o mPmB, el siguiente paso consistirá en llevar a cabo una caracterización de la emisión donde se describan todas las fuentes de emisión en los distintos compartimentos ambientales de todas las actividades que realiza el solicitante de registro y todos los usos identificados. Por último, los resultados de la caracterización de la emisión se utilizarán para determinar medidas eficaces para minimizar las emisiones derivadas de la fabricación o de los usos identificados de todo el ciclo de vida;
- Sin embargo, si durante el proceso de comparación los datos disponibles no permiten llegar a una conclusión sobre las propiedades PBT/mPmB, será necesario obtener más

---

<sup>14</sup> Véase también la Figura R.11-2 del capítulo R.11 (valoración PBT/mPmB) del Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA (versión 2.0, noviembre de 2014), que se reproduce en el apéndice 3 del presente documento.

información (o presentar una propuesta de ensayo con arreglo a los requisitos de información de los anexos IX y X) hasta que sea posible extraer una conclusión inequívoca<sup>15</sup>.

Para las NCS cuyo registro debe presentarse antes de 2018, el expediente técnico únicamente contendrá la información de los anexos VII y VIII. En tales casos, el solicitante de registro utilizará la información de cribado que se ofrece en la sección 3.1 del anexo XIII (que se reproduce en el apéndice 3 del presente documento) y extraerá una conclusión basada en esta información de cribado, así como otros datos disponibles mediante una ponderación de las pruebas.

### **I.3.2.3. Constituyentes relevantes a efectos de la evaluación PBT**

Tal como se indica en la sección I.3.2.1., el anexo XIII de REACH especifica que: *«en la identificación también se tendrán en cuenta las propiedades PBT y mPmB de los constituyentes relevantes de una sustancia y los productos de transformación o degradación relevantes»*.

El término «constituyentes», tal como se describe en el Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de NCS de la ECHA, *«se refiere a los constituyentes y las impurezas de sustancias bien definidas, los constituyentes de las sustancias UVCB y los aditivos de todas las sustancias»*.

Aunque no existe una definición del término «constituyentes relevantes», en la sección R.11.4.1. del Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA, se establece que *«los constituyentes, las impurezas y los aditivos son relevantes en la valoración PBT/mPmB cuando están presentes en una concentración de  $\geq 0,1$  % (p/p). Este límite del 0,1 % (p/p) se define sobre la base de una práctica consolidada fundamentada en un principio reconocido en la legislación de la Unión Europea. Las concentraciones individuales  $< 0,1$  % (p/p) normalmente no tienen que tenerse en cuenta»*.

El documento de orientación de la ECHA también indica que *«independientemente de si la identificación de la sustancia es posible o no, el solicitante de registro debe llevar a cabo una valoración PBT/mPmB de todos los constituyentes superiores al 0,1 % (p/p)»* (sección R.11.4.1. del Documento de orientación de la ECHA). De lo contrario, debe proporcionar una justificación en el ISQ explicando el motivo por el que ha considerado que determinados constituyentes, impurezas o aditivos presentes en una concentración  $\geq 0,1$  % (p/p) no eran relevantes para la valoración PBT/mPmB.

Sin embargo, tal como se indica en el Documento de orientación de la ECHA, se permite cierta flexibilidad en el valor umbral cuando, *«por razones de proporcionalidad de las evaluaciones y el nivel de riesgo analizado»*, es decir, cuando el patrón de uso y las posibles emisiones de los constituyentes, las impurezas o los aditivos que tienen propiedades PBT/mPmB lo justifiquen, puede aumentarse por encima de 0,1 % siempre que el nuevo umbral no supere el 10 % (p/p) para la cantidad total de todos los constituyentes con propiedades PBT/mPmB y

---

<sup>15</sup> Salvo que se puedan solicitar las adaptaciones basadas en la exposición según lo dispuesto en la sección 3.2, letra b) o c), del anexo XI. En tal caso, la sustancia se considera «PBT o mPmB» en el expediente de registro.

que la cantidad total de estos constituyentes en la sustancia fabricada/importada no sea superior a 1 tonelada/año.<sup>16</sup>

#### **I.3.2.4. Posible necesidad de obtener datos adicionales**

Tal como se ha indicado anteriormente, puede que los requisitos de información estándar correspondientes a las sustancias fabricadas/importadas en cantidades inferiores a 100 toneladas/año (anexos VII y VIII) no sean suficientes para permitir una valoración PBT/mPmB, y puede que las sustancias complejas sean difíciles de caracterizar suficientemente como para permitir la identificación de los constituyentes relevantes para la evaluación PBT. En tal caso, se deberán obtener datos adicionales de todas las propiedades PBT inherentes de los constituyentes relevantes para los cuales la información no sea suficiente o no esté disponible.

El Documento de orientación de la ECHA recomienda que *«hay que tener cuidado a la hora de decidir qué información es necesaria para evaluar las propiedades PBT con respecto a los estudios relacionados con animales vertebrados, y que, cuando la información se necesita para varias propiedades, la estrategia señala que la evaluación debe centrarse primero en la posible propiedad de persistencia antes de obtener información sobre los datos de bioacumulación o ecotoxicidad, ya que la ausencia de la propiedad de persistencia permite concluir que la sustancia es una PBT o una mPmB»*.

Por tanto, si puede demostrarse que una sustancia y sus productos de degradación no son persistentes, no será necesario seguir evaluando si cumplen la propiedad «B» o «T». No obstante, puede que los datos sobre bioacumulación o (eco)toxicidad sean necesarios en la evaluación de riesgos y formen parte de los requisitos estándar de un intervalo de tonelaje mayor.

Las estrategias para evaluar la propiedad «P», «B» o «T» de las sustancias UVCB deben elaborarse caso por caso, tal como se describe en el Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA, en el capítulo R.11.4.2.2.

#### **I.3.2.5. Terminología**

Por último, en el Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA se determina la terminología que debe aplicarse en el expediente de registro para las sustancias que están sujetas a la valoración PBT/mPmB a fin de reflejar su estado PBT según los constituyentes relevantes o los productos de transformación y degradación. Se establece una distinción entre:

- **Sustancia PBT o mPmB:** sustancia que tiene un constituyente con propiedades PBT o mPmB, que está presente en una concentración del 80 % o superior;
- **Sustancia con un contenido de PBT o mPmB máximo del X % (o X-Y %):** sustancia que tiene uno o varios constituyentes o impurezas con propiedades PBT o mPmB en cantidades individuales iguales o superiores al 0,1 % (aunque inferiores al 80 %). Puede ser un porcentaje máximo (X) o un intervalo (X-Y), según el caso;

---

<sup>16</sup> También es posible reducir el umbral de 0,1 % con arreglo a dicho documento de orientación. Por ejemplo, en el caso de sustancias muy tóxicas, la información sobre la toxicidad a efectos de la clasificación y el etiquetado podría utilizarse para definir un límite de concentración inferior para la valoración PBT/mPmB.

- **Sustancia que forma sustancias PBT o mPmB:** cuando algún constituyente, impureza o aditivo de una sustancia se degrada o se transforma en sustancias que cumplen los criterios de PBT o mPmB, y cuando estos productos de transformación o degradación se forman en cantidades «relevantes». En la sección R.11.4.1 se ha definido el término «relevante» para la sustancia del solicitante de registro. A efectos del proceso de identificación de las sustancias extremadamente preocupantes del artículo 59 de REACH, la evaluación de lo que son productos de transformación/degradación «relevantes» debe realizarse caso por caso. El porcentaje de productos de transformación o degradación debe indicarse como en el caso de las impurezas o constituyentes con propiedades PBT o mPmB, cuando proceda (se ofrece más orientaciones sobre los productos de transformación/degradación en la sección R.11.4.2.2).

### **I.3.2.6. Especificidades de las UVCB y NCS en la valoración PBT/mPmB**

Debido a su naturaleza, la caracterización de las UVCB a efectos de la valoración PBT/mPmB ha planteado a la industria grandes desafíos, por lo que se han utilizado varios enfoques para dar respuesta a las cuestiones relacionadas con la identificación de las UVCB.

#### **I.3.2.6.1. «Constituyentes relevantes» para la evaluación PBT de las NCS**

Tal como se ha explicado anteriormente, el valor umbral de los «constituyentes relevantes» es en principio de 0,1 %, pero por razones de proporcionalidad de las evaluaciones y el nivel de riesgo analizado, es posible aumentar este umbral.

Por lo que respecta a los esfuerzos realizados en materia de evaluación, resulta inviable identificar los constituyentes de las sustancias complejas naturales con un nivel inferior al 0,1 % (p/p). Es sumamente difícil identificar de forma inequívoca muchos constituyentes, sobre todo los sesquiterpenos, mediante una CG-CM (es decir, cuando preferentemente se requiera una muestra pura para la confirmación por coinyección) y la cuantificación de los constituyentes individuales puede resultar complicado por coelución. Asimismo, debido a la variación natural de la composición química de los productos botánicos, es necesario realizar numerosos análisis para definir los intervalos de constituyentes. Es por ese motivo que el sector de la perfumería suele aplicar un valor de corte del 1 % para la identificación inequívoca (de conformidad con los requisitos para la identificación de sustancias en el marco de los Reglamentos REACH y CLP). En ocasiones, si un constituyente es bien conocido y se presenta como referencia en una biblioteca de espectros analíticos, se notificará si un constituyente está presente en < 1 %.

Por lo que respecta al nivel de riesgo, para cualquier NCS por lo general se suelen notificar constituyentes como consecuencia de la bioquímica de la planta (véase la sección II.3.2. para obtener información más detallada). Por consiguiente, se espera que los constituyentes no identificados presentes en < 1 % tengan propiedades PBT similares a los constituyentes conocidos. Por este motivo, es posible aplicar un enfoque de bloques o el enfoque de la sustancia completa para evaluar las propiedades PBT de una NCS (véase la sección II.5.), reduciendo la necesidad de definir umbrales específicos de cada constituyente para la evaluación.

Sin embargo, si se sabe que la NCS contiene determinados constituyentes sospechosos de tener propiedades (m)P, m(B) y T, es necesario aplicar el «enfoque de constituyentes conocidos» (véase la sección I.4.) con un umbral del 0,1 %.

### **1.3.2.6.2. Identificación de los «constituyentes relevantes» en sustancias multiconstituyentes y UVCB**

Las sustancias multiconstituyentes y UVCB comparten la particularidad de que su composición puede no permitir una caracterización fácil de sus constituyentes suficiente como para cumplir los requisitos de la valoración PBT/mPmB.

Cuando una NCS se caracteriza como sustancia multiconstituyente, en principio su evaluación debe ser menos difícil, puesto que su composición está bien definida y todos los constituyentes relevantes que incluyen impurezas y aditivos deben estar identificados con concentraciones aproximadas<sup>17</sup>. Por tanto, los constituyentes de una sustancia multiconstituyente presentes en concentraciones relevantes para la evaluación PBT pueden compararse con los criterios sobre PBT. Dada la coherencia de las propiedades de los constituyentes de una sustancia multiconstituyente, es posible establecer bloques que permitan la extrapolación o bien la agrupación o el uso de predicciones de modelo (Q)SAR para corregir las deficiencias de información u obtener nueva información sobre dichos constituyentes.

No obstante, en el caso de las UVCB, dado que su composición es variable, el número de constituyentes es relativamente grande y la fracción de constituyentes desconocidos puede ser importante, se han propuesto enfoques adaptados para la identificación y la evaluación de las UVCB en el Documento de orientación sobre RI y VSQ de la ECHA.

De hecho, según la sección 4.3.1.1 del Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de la ECHA, la caracterización de las UVCB requiere únicamente que todos los constituyentes conocidos presentes en concentraciones  $\geq 10\%$  se especifiquen mediante el nombre IUPAC y eventualmente con un número CAS, y que se proporcionen las concentraciones típicas y los intervalos de concentraciones.

Para las UVCB, los «constituyentes menores» no se consideran impurezas, y los constituyentes desconocidos deben identificarse en la medida de lo posible mediante una descripción genérica de su naturaleza química. Sin embargo, los constituyentes relevantes a efectos de la clasificación o la valoración PBT/mPmB también deben identificarse cuando su concentración sea  $\geq 0,1\%$  (p/p) (aunque, tal como se ha explicado en la sección 1.3.2.6.1, debido a cuestiones de inviabilidad específicas de las sustancias complejas naturales, el sector de la perfumería suele aplicar un valor de corte del 1% para la identificación inequívoca).

Para resolver los problemas relacionados con la identificación de los constituyentes relevantes en las sustancias multiconstituyentes y UVCB a efectos de la clasificación o la evaluación PBT, se ha introducido el concepto de «enfoque de bloques o fracciones». Este enfoque permite evaluar las propiedades PBT/mPmB de los constituyentes desconocidos por grupos o fracciones de constituyentes que comparten propiedades estructurales similares (véanse también la sección I.4. y la Parte II del presente documento para obtener más información

---

<sup>17</sup> Cabe señalar que, en principio, se deben notificar los constituyentes de una sustancia multiconstituyente cuando están presentes en una concentración comprendida entre el 10 y el 80%. Los componentes presentes en concentraciones inferiores normalmente se notifican como impurezas. Cuando una NCS se puede caracterizar como sustancia multiconstituyente, no se puede aplicar el concepto de impureza, y los constituyentes presentes en una concentración inferior al 10% se deben notificar en el encabezado «Constituyentes». Asimismo, se debe proporcionar una explicación de la desviación de la regla para sustancias multiconstituyentes en el campo «Comentarios» de cada uno de dichos constituyentes.

sobre los enfoques de evaluación de las UVCB), cuando resulte práctico desde el punto de vista científico conforme al presente documento.

Este enfoque requiere una evaluación de todos los datos disponibles recogidos para caracterizar la composición de la UVCB a fin de determinar el tipo de estructuras químicas que pueden estar presentes en la UVCB.

El siguiente paso sería identificar las principales clases estructurales (o bloques) relativas a la fracción de constituyentes desconocidos y, cuando sea viable, determinar para cada clase las concentraciones aproximadas de la fracción que representan en la UVCB.

No es necesario caracterizar las fracciones situadas por debajo de un umbral relevante para la clasificación o la evaluación PBT en función de las estructuras representativas (es decir, por debajo del 1 % para la mayoría de las NCS recogidas en el anexo VIII, como se ha explicado anteriormente). Sin embargo, puede que sea difícil demostrar para las UVCB que la concentración de la fracción de cualquier constituyente representativo siempre se encuentra por debajo del umbral, dado que su composición es variable.

#### **1.3.2.6.3. Criterios de identificación y evaluación PBT**

Para la mayoría de las NCS sujetas a registro, los requisitos de información se refieren a los parámetros del anexo VIII (< 100 toneladas/año), por lo que los datos disponibles pueden no ser suficientes para decidir de forma inequívoca si la NCS cumple los criterios de PBT/mPmB. De hecho, para los registros del anexo VIII, no hay requisitos estándar que exijan presentar datos sobre la bioacumulación, estudios acuáticos a largo plazo o valores de vida media de degradación. Por consiguiente, hasta que puedan extraerse conclusiones, puede que sea necesario tener en cuenta una obtención de datos que vaya más allá de los requisitos relativos al intervalo de tonelaje a través de enfoques con o sin ensayos. Asimismo, (y tal como se indica en la sección 1.3.2.2.), el solicitante de registro puede optar por no realizar la evaluación PBT y considerar la sustancia como PBT/mPmB. Estos aspectos se abordarán con mayor detalle en la Parte II del presente documento.

Para resolver los problemas relacionados con la evaluación de las UVCB, pueden tenerse en cuenta varios enfoques de evaluación tal como se indica en la próxima sección.

### **1.4. Enfoques de evaluación de las UVCB**

Tal como se ha descrito anteriormente, cuando se valora la idoneidad de los datos o cuando se requiere un ensayo a efectos de la clasificación o para determinar la persistencia, la bioacumulación y la toxicidad en la valoración PBT/mPmB, deben en principio tenerse en cuenta los datos sobre ecotoxicidad, destino final en el medio ambiente y comportamiento para cada constituyente relevante de la sustancia (véanse las secciones 1.3.1.1. y 1.3.2.3.).

No obstante, en el caso de las NCS puede resultar una tarea difícil, ya que pueden estar compuestas de un elevado número de constituyentes (también desconocidos). Asimismo, para algunos parámetros, solo hay datos disponibles sobre sustancias completas (por ejemplo, los estudios de mamíferos). Por último, los constituyentes de las NCS pueden tener distintas propiedades fisicoquímicas que dan lugar a diversos desafíos técnicos y problemas para interpretar los resultados de los parámetros de toxicidad acuática, biodegradación, bioacumulación, comportamiento de reparto y solubilidad en agua.

El Grupo de expertos en PBT de la ECHA ha abordado la cuestión específica de las UVCB en un documento de reflexión (en lo sucesivo, «Documento de reflexión sobre PBT de la ECHA»<sup>18</sup>) y, con arreglo a este documento, en función del conocimiento que se tenga sobre la sustancia, sus materias primas y su proceso de fabricación, sus constituyentes y sus propiedades previstas, se pueden adoptar varios enfoques de evaluación:

- (1) «Enfoque de constituyentes conocidos»: este enfoque se puede utilizar cuando se sabe que una sustancia contiene en concentraciones relevantes ciertos constituyentes sospechosos de tener propiedades (m)P, (m)B y T.
- (2) «Enfoque de bloques» (creación de perfiles de fracciones): la sustancia se divide en dos fracciones/bloques con constituyentes de estructura similar o que tengan un patrón de estructuras regular y predecible.
- (3) «Enfoque de la sustancia completa»: se considera que la sustancia UVCB es una única sustancia química a efectos de la evaluación y los ensayos.

En la Parte II del presente documento se ofrecen más detalles e ilustraciones sobre cómo aplicar los enfoques de evaluación a efectos de la evaluación PBT y la clasificación.

## **I.5. Derivación de la PNEC y caracterización del riesgo**

Para las sustancias fabricadas o importadas en cantidades iguales o superiores a 10 toneladas, si como resultado de la evaluación PBT o del riesgo la sustancia resulta ser peligrosa o se considera PBT/mPmB, deberá realizarse una evaluación de la exposición y una caracterización del riesgo.

La evaluación de la exposición se basará en la obtención de escenarios de exposición, así como en los cálculos de exposición (concentraciones ambientales previstas o PEC).

En el escenario de exposición se deben describir las condiciones de fabricación y uso, incluidas las condiciones operativas (CO) y las medidas de gestión del riesgo (MGR) necesarias para demostrar que los riesgos para la salud humana y el medio ambiente están debidamente controlados.

Durante la etapa de caracterización del riesgo, las concentraciones ambientales previstas para cada compartimiento ambiental deben compararse con las PNEC identificadas durante la etapa de valoración del peligro. La caracterización del riesgo debe llevarse a cabo para todos los escenarios de exposición de la VSQ. El objetivo es demostrar que cuando se introducen las condiciones de los escenarios de exposición, los riesgos están controlados.

Se considera que un riesgo está debidamente controlado a lo largo del ciclo de vida de la sustancia cuando los cálculos de los niveles de exposición no superan las PNEC.

---

<sup>18</sup> Proyecto de documento de reflexión sobre los enfoques de evaluación de las UVCB-PBT/mPmB del Grupo de expertos en PBT de la ECHA (EG\_20150710).

Sin embargo, cabe señalar que los enfoques de evaluación empleados con las NCS, tal como se describe en el punto I.4. anterior (es decir, los constituyentes clave identificados como principales indicadores/sustancias que determinan el riesgo, el enfoque de bloques o de la sustancia completa), pueden influir en la derivación de las PNEC para la NCS.

Cuando no se han podido derivar las PNEC para algunos constituyentes, es necesario realizar una evaluación cualitativa para demostrar que se evitan los posibles efectos al aplicar los escenarios de exposición.

Este es el caso de las sustancias PBT/mPmB cuando no es posible evaluar los posibles riesgos a largo plazo de las sustancias, por lo que no se puede derivar ninguna PNEC para ningún compartimento ambiental. En lugar de cálculos de exposición, se requiere una caracterización de la emisión que permita demostrar que las emisiones ya se han minimizado a través de las medidas de gestión del riesgo aplicadas in situ y las recomendadas a los usuarios intermedios.

En la Parte II del presente documento se ofrece una ilustración con los enfoques para evaluar los posibles riesgos de las NCS que se han identificado como peligrosas.

## **PARTE II. ENFOQUES DE EVALUACIÓN AMBIENTAL PARA LAS NCS**

Tal como se ha indicado en la Parte I del presente documento, la evaluación del peligro y el riesgo ambiental de las NCS es una difícil tarea que requiere de especial consideración, debido a la naturaleza de las NCS y la necesidad de contemplar en principio las propiedades fisicoquímicas, destino final y ecotoxicidad de todos los constituyentes de la sustancia.

Se pueden utilizar varias metodologías para caracterizar y evaluar las NCS a fin de cumplir los requisitos de los Reglamentos REACH y CLP. Es posible evaluar una NCS:

- a través de la evaluación de determinados constituyentes («enfoque de constituyentes conocidos»);
- en función de fracciones o bloques de constituyentes («enfoque de bloques»);
- en función de la información de la propia NCS («enfoque de la sustancia completa»).

En las siguientes secciones del presente documento se analizan estos enfoques de evaluación y se ofrecen ilustraciones y ejemplos sobre cómo aplicarlos al realizar la evaluación ambiental y la clasificación y etiquetado de la NCS.

### **II.1. Caracterización de las NCS y consideraciones específicas**

Tal como se indicaba en la Parte I, el Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de la ECHA considera que por lo general las NCS pertenecen a la subcategoría «subtipo 3 de UVCB». Sin embargo, también se pueden caracterizar como sustancias monoconstituyentes o multiconstituyentes en función de su composición.

Por lo general, las NCS se componen de un gran número de constituyentes, algunos de los cuales son conocidos y se pueden caracterizar. Sin embargo, hay situaciones en las que los constituyentes son desconocidos o no están suficientemente caracterizados.

Tal como se especificaba en el Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de NCS, las sustancias multiconstituyentes se consideran «bien definidas» y se componen de algunos constituyentes presentes entre el 10 % y el 80 %. El documento de orientación de la ECHA pide que el resto de constituyentes comprendidos entre el 1 % y el 10 % se identifiquen como «impurezas». Anteriormente en la ELINCS, el 1-10 % de los constituyentes únicamente se notificaba si contribuían significativamente a la clasificación general de la sustancia. Muchas de las NCS que son de interés para EFEO/IFRA pertenecen a la categoría de sustancias multiconstituyentes, por lo que son sustancias «bien definidas».

Asimismo, los constituyentes desconocidos de las UVCB deben identificarse en la medida de lo posible mediante una descripción genérica de su naturaleza química. Para los constituyentes de las UVCB que son de interés para el sector de la perfumería, estos descriptores genéricos suelen ser «monoterpenos» y «sesquiterpenos», y se modifican mediante los descriptores funcionales adecuados «hidrocarburos», «alcoholes», «cetonas», etc.

Las estructuras terpenoides se pueden subdividir en acíclicas, monocíclicas, bicíclicas, etc. Los modelos de fragmentación de iones moleculares de los espectros de masas suelen permitir este nivel de descripción incluso cuando no se puede deducir una estructura molecular exacta. Con este método, una NCS se puede caracterizar como una «mezcla» de sustancias conocidas y uno o varios bloques terpenoides genéricos.

La naturaleza estructural de los bloques hace que muchos de los parámetros físicos (como son la presión de vapor, la solubilidad en agua, el coeficiente de reparto octanol/agua, etc.) estén limitados a un intervalo bastante reducido, lo que permite que se les trate como «cuasisustancias» con propiedades suficientemente similares a las sustancias conocidas que sirven de sustitutos a efectos de la evaluación del riesgo.

Por ejemplo, se puede predecir el destino final de estas «cuasisustancias» por analogía con sustancias conocidas, cuyas vías de biodegradación por lo general se suelen conocer bien [Marmulla, 2014], [Mikami, 1988] y [Alvarez, 1999].

Desde un «punto de vista comercial», una «NCS bien definida» (una sustancia multiconstituyente o una UVCB) es una NCS que cumple las normas analíticas y compositivas establecidas por ISO/TC 54 u otros organismos cuasioficiales.

ISO/TC 54 ha publicado 100 normas para los aceites esenciales y otras NCS disponibles en el mercado global, y hay otras 10 normas adicionales en distintas etapas de desarrollo. Para cada NCS, la norma establece intervalos para los siguientes parámetros que tienen sus homólogos en la sección 2 del anexo VI de REACH:

- aspecto;
- color;
- olor;
- densidad;
- índice de refracción;
- índice de acidez;
- cromatogramas de gases típicos (soporte polar y no polar);
- punto de ignición.

Normalmente, además de los cromatogramas, las normas suelen incluir una tabla con los intervalos de concentración de los principales constituyentes que se consideran importantes para la uniformidad sensorial y física.

Las concentraciones mínimas que son objeto de interés pueden tener incluso un valor de 0,1 %, pero por lo general la concentración media mínima de una sustancia analizada es  $\geq 1$  %. Cabe señalar que no todas las sustancias presentes en las NCS en una concentración igual o superior al 1 % se incluyen en la especificación. La suma de los valores medios para los constituyentes analizados suele ser superior al 80 %.

## **II.2. Enfoques para evaluar las NCS**

### **II.2.1. Enfoques y estrategias de evaluación para las NCS**

Al evaluar las NCS en relación con sus efectos ambientales conforme al Reglamento REACH, también a efectos de la clasificación y el etiquetado, la elección del enfoque dependerá de

varios factores, como el hecho de conocer los constituyentes o las fracciones de la sustancia completa, las diferencias de propiedades entre ellas y la capacidad para caracterizarlas.

Las limitaciones técnicas en los ensayos y la posibilidad de obtener nuevos datos también influirán en la elección del enfoque. En algunos casos, la estrategia requerirá un enfoque gradual que comience por un enfoque y que mejore la evaluación mediante la utilización o la combinación de otros enfoques aplicados a distintos constituyentes o grupos de constituyentes.

En las secciones II.2.1.1. a II. 2.1.3. se describen los distintos enfoques que se pueden utilizar para evaluar las NCS con respecto a sus efectos ambientales y también a efectos de la clasificación y el etiquetado. Los tres enfoques anteriormente descritos fueron propuestos por el Grupo de expertos en PBT de la ECHA para dar respuesta a cuestiones específicas de las UVCB en el Documento de reflexión sobre PBT de la ECHA. No obstante, podrían aplicarse a sustancias multiconstituyentes complejas y también para abordar otros requisitos de la evaluación ambiental, como la clasificación y etiquetado y la evaluación del riesgo. A continuación, se ofrece un resumen de las ventajas y los inconvenientes de cada uno de estos enfoques:

#### **II.2.1.1. «Enfoque de constituyentes conocidos»**

El «enfoque de constituyentes conocidos» se puede aplicar cuando una sustancia está bien caracterizada o se sabe que contiene determinados constituyentes que son relevantes para la clasificación y para la valoración PBT/mPmB cuando se sospecha que, sobre la base de la información del nivel de cribado, representan la hipótesis más desfavorable de las propiedades (m)P, (m)B y T.

Este enfoque también se puede utilizar si los constituyentes específicos pueden aislarse o fabricarse por separado para someterse a ensayo o si hay datos disponibles para los constituyentes individuales. Varios constituyentes de las NCS tienen usos similares que son propios y se han registrado o se registrarán en REACH como sustancias para fragancias (por ejemplo, los constituyentes que aparecen resaltados en negrita en el apéndice 4). La evaluación de cribado se basa en los constituyentes conocidos individuales, usando los datos disponibles sobre dichos constituyentes (o sobre las sustancias de la extrapolación, si estuviese justificado).

Al igual que en el enfoque de bloques o fracciones, no es necesario someter a ensayo todos los constituyentes identificados. Para la valoración PBT/mPmB, si al menos uno de los constituyentes relevantes cumple la combinación de propiedades P, B y T o mP y mB, se debe concluir que en conjunto la sustancia multiconstituyente compleja o la sustancia UVCB tiene constituyentes PBT/mPmB.

A continuación se resumen los puntos a favor y en contra del «enfoque de constituyentes conocidos»:

<b>A favor:</b>	<b>En contra:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los ensayos propiamente dichos se realizan sobre una sustancia más pura, por lo que resultan más fáciles de realizar y de interpretar</li> <li>• Puede que se trate de la única opción científicamente defendible para las sustancias que tienen varios constituyentes conocidos</li> <li>• Puede que ya se conozcan las propiedades de los constituyentes específicos, por lo que la evaluación resulta menos difícil de realizar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requiere una mayor capacidad analítica para caracterizar a las sustancias completas en el inicio de la evaluación PBT con respecto al enfoque de la sustancia completa</li> <li>• Puede que sea necesario obtener material específico para los ensayos</li> <li>• Puede que sea necesario realizar más de un ensayo para cada parámetro, lo que podría suscitar problemas relativos al ensayo con vertebrados (por ejemplo, en los ensayos de bioacumulación o de toxicidad en los mamíferos)</li> <li>• Requiere que se demuestre que todos los constituyentes representativos de la fracción escogida para ensayo es la hipótesis razonable más desfavorable</li> </ul>

### II.2.1.2. «Enfoque de bloques» (creación de perfiles de fracciones)

En el enfoque de bloques o fracciones, los constituyentes que son estructuralmente similares o que siguen un patrón de estructuras regular y predecible se agrupan en fracciones que suelen considerarse como constituyentes únicos.

El Documento de reflexión sobre PBT de la ECHA recoge varios métodos para aplicar el enfoque de bloques o fracciones en la evaluación PBT para cada una de las propiedades «P», «B» o «T», aunque el enfoque también se puede aplicar a la clasificación y etiquetado y a toda la evaluación ambiental en general:

- (1) La sustancia se divide en fracciones que contienen constituyentes similares basados en descriptores estructurales. La evaluación o los ensayos se realizan en la propia fracción, no en los constituyentes individuales (ni sustitutos). Las propiedades de esta fracción pueden ser muy similares o seguir un patrón regular relacionado con la variación de los descriptores estructurales.
- (2) La sustancia se divide en fracciones que contienen constituyentes que se espera que tengan el mismo comportamiento de degradación (por ejemplo, basado en datos sobre la biodegradación fácil).
- (3) El «método de bloques de hidrocarburos»: este método se creó para las sustancias petrolíferas y se aplica cuando la sustancia multiconstituyente compleja/sustancia UVCB se puede dividir en fracciones que contienen constituyentes que son muy similares con respecto a las propiedades sujetas a evaluación. Para cada una de las fracciones, se escoge uno o varios constituyentes de sustancias químicas

representativas, o constituyentes sustitutos, para los que se llevan a cabo la evaluación y los ensayos.

En la sección II.2.2. se describe un método para agrupar los bloques/fracciones relevantes de los constituyentes de las NCS.

Por tanto, es necesario aplicar un enfoque gradual para la evaluación y optimización de la estrategia de ensayos en la evaluación ambiental, también a efectos de la clasificación y el etiquetado, para que no sea necesario someter todas las fracciones a ensayo.

Es preciso prestar especial atención a las fracciones con hipótesis más desfavorables.

A continuación, se resumen los puntos a favor y en contra del «enfoque de bloques»:

<b>A favor:</b>	<b>En contra:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación más específica y refinada en comparación con el enfoque de la sustancia completa</li><li>• La evaluación de las sustancias químicas complejas de todas las fracciones permite establecer con eficacia los objetivos de los ensayos</li><li>• Puede ser la única opción práctica para algunas UVCB muy complejas</li><li>• Proporciona una opción optimizada si el «enfoque de constituyentes conocidos» no es viable</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Requiere una mayor capacidad analítica para caracterizar toda la sustancia en el inicio de la evaluación ambiental con respecto al enfoque de la sustancia completa</li><li>• Puede que sea necesario obtener material específico para los ensayos</li><li>• Puede que sea necesario realizar más de un ensayo para cada parámetro, lo que podría suscitar problemas relativos al ensayo con vertebrados (por ejemplo, en los ensayos de bioacumulación o de toxicidad en los mamíferos)</li><li>• Requiere que se demuestre que todos los constituyentes representativos de la fracción escogida para ensayo es la hipótesis razonable más desfavorable</li><li>• Puede dar lugar a una sobrevaloración del parámetro</li></ul>

### II.2.1.3. «Enfoque de la sustancia completa»

Cuando se espera que todos los constituyentes tengan propiedades muy similares, se pueden aplicar métodos de ensayo estándar (Documento de orientación de la ECHA, capítulo R.7b sobre la toxicidad acuática). En tal caso, las NCS pueden considerarse como una única sustancia química a efectos de la evaluación y los ensayos.

Sin embargo, incluso cuando las NCS tienen constituyentes con propiedades diferentes, es posible aplicar el enfoque de la sustancia completa (OECD Monograph No.23, 2000; Documento de orientación de la ECHA; Capítulo R.7b sobre la toxicidad acuática; Documento

de reflexión sobre PBT de la ECHA). En tales casos, la interpretación de los resultados debe realizarse con sumo cuidado.

En todo caso, cuando se aplica el enfoque de la sustancia completa a las NCS, es necesario proporcionar una justificación de esta elección y la aplicabilidad del enfoque.

A continuación se resumen los puntos a favor y en contra del «enfoque de la sustancia completa»:

<b>A favor:</b>	<b>En contra:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es posible que los datos de la sustancia completa sean más relevantes desde un punto de vista ecológico</li> <li>• El uso del método de fracciones disueltas en agua (WAF) en los ensayos de toxicidad acuática está bien descrito</li> <li>• Puede ser la única opción si no es viable un análisis adecuado de la sustancia ensayada</li> <li>• No es necesario proporcionar datos sobre cada constituyente (algunos de los cuales no estarían disponibles en estado puro o no serían fáciles de aislar/preparar)</li> <li>• Reducción de los requisitos de obtención de datos (incluidos los ensayos con vertebrados)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede que los resultados de los ensayos no proporcionen información sobre el comportamiento y las propiedades de los constituyentes individuales</li> <li>• Puede que los datos disponibles de los ensayos de la sustancia completa sean difíciles de interpretar (debido a cuestiones fisicoquímicas o bien porque puede variar la composición de los elementos ensayados)</li> <li>• Puede que algunos ensayos de la sustancia completa no sean viables (por ejemplo, en caso de que las propiedades fisicoquímicas de los constituyentes varíen de manera significativa)</li> </ul>

Por último, el Documento de reflexión sobre PBT de la ECHA establece que también es posible combinar uno o varios de estos tres enfoques y los diferentes enfoques pueden aplicarse en etapas distintas de la evaluación, por ejemplo, si aumentasen los conocimientos y la información sobre la sustancia durante la evaluación.

### **II.2.2. Métodos para agrupar los bloques de constituyentes de las NCS**

Los aceites esenciales y los extractos naturales utilizados en el sector de la perfumería se componen normalmente de monoterpenos y sesquiterpenos. También puede haber presente un número reducido de pequeñas moléculas orgánicas. En el apéndice 4 del presente documento se ofrece una lista ilustrativa de los constituyentes presentes en las NCS de las fragancias.

En el caso de las NCS, se suelen notificar constituyentes terpenoides como consecuencia de la bioquímica de las plantas. Esto brinda la oportunidad de agrupar los constituyentes relacionados y tratar cada «bloque» como una única sustancia. Dentro de cada bloque de constituyentes, se pueden utilizar los datos de uno o varios constituyentes para representar a todo el bloque, evitando así la necesidad de obtener datos para todos los constituyentes conocidos de una NCS. En el caso de las NCS complejas, donde no es factible identificar de forma inequívoca todos sus constituyentes, es posible incluir constituyentes no identificados

dentro de un bloque de constituyentes con estructura similar. Por ejemplo, los sesquiterpenos resultan especialmente difíciles de identificar de forma inequívoca cuando están presentes en una mezcla compleja y lo ideal sería contar con una muestra pura para su confirmación a través de una coinyección de patrones cromatográficos.

Asimismo, el aislamiento suele ser inviable para los constituyentes presentes en bajos niveles. Sin embargo, como consecuencia de la bioquímica de las plantas, se suelen notificar terpenoides desconocidos en constituyentes conocidos de determinados aceites esenciales, por lo que deben incluirse en el bloque de constituyentes adecuado para la evaluación.

Los bloques de constituyentes deben agruparse según su semejanza con respecto a las propiedades que son objeto de evaluación. Para la evaluación ambiental, las principales propiedades son la toxicidad acuática, el potencial de bioacumulación y la biodegradación. Se trata de requisitos de información ambiental de REACH que influyen en el resultado de la clasificación de peligro, los cálculos de PEC/PNEC y la evaluación PBT.

La toxicidad acuática está provocada por el modo de acción toxicológico que, a su vez, depende de las funcionalidades químicas presentes. Por ejemplo, las moléculas orgánicas neutras como los alcoholes, las cetonas, los éteres y los hidrocarburos actúan a través de mecanismos sencillos de narcosis no polar, mientras que un modo de acción específico se puede asociar a sustancias químicas más reactivas, como los aldehídos o los compuestos carbonílicos alfa-beta insaturados que tienen la capacidad de unirse a proteínas. Se sabe que la lipofilia (basada en el modelo de log Kow) es un factor determinante de la toxicidad en organismos acuáticos. Se observa normalmente la tendencia de un aumento de la toxicidad acuática con un aumento del log Kow en una determinada categoría de modo de acción hasta que el log Kow alcanza un valor de corte de 5,0-6,4 aproximadamente [EPA, 2012].

El potencial de bioacumulación se suele analizar mediante el coeficiente de reparto octanol/agua. La relación entre el log Kow de una sustancia orgánica y su bioconcentración, medida por el factor de bioconcentración (FBC) en los peces, ha quedado confirmada en muchas publicaciones científicas con respecto a las sustancias químicas que se bioacumulan mediante difusión pasiva y no están biotransformadas. La capacidad de los peces para metabolizar una sustancia en más constituyentes polares da lugar a valores FBC más bajos. La capacidad de metabolismo dependerá de la estructura química de la sustancia.

La biodegradación es la transformación por microorganismos mediante reacciones enzimáticas. Por tanto, la capacidad de biodegradación de una sustancia depende de su estructura química. La presencia de determinados grupos funcionales, como los grupos de éster que pueden descomponerse rápidamente, tendrá un efecto positivo en la biodegradabilidad de la estructura. El esqueleto de carbono reviste especial importancia, ya que el grado de ramificación, la posición de los grupos alquilo y una serie de anillos pueden impedir que se produzcan los mecanismos comunes y las vías de biodegradación.

En la tabla 3 se resumen estas propiedades estructurales y fisicoquímicas clave que son relevantes para la ecotoxicidad y el destino final en el medio ambiente.

**Tabla 3: Propiedades estructurales y fisicoquímicas clave que son relevantes para la ecotoxicidad y el destino final en el medio ambiente**

Parámetro	Propiedades químicas		
	Esqueleto de carbono	Grupo funcional	Log Kow
Toxicidad acuática		✓	✓
Bioacumulación	Puede ser importante para la biotransformación		✓
Biodegradabilidad	✓	✓	

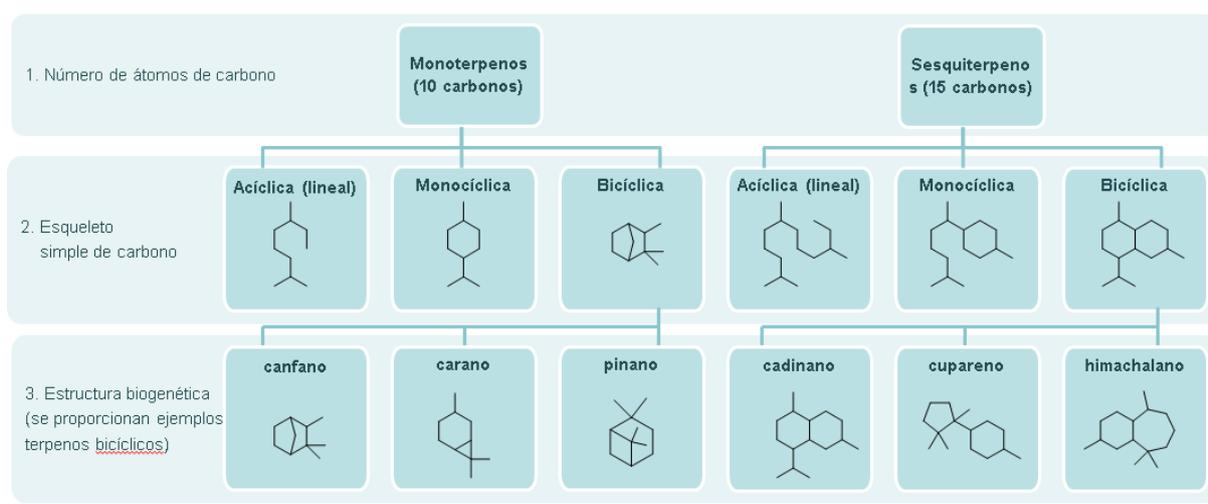
Los terpenos se han identificado tradicionalmente mediante el reconocimiento de un modelo de «isopreno» en el esqueleto de carbono. El número de estas significativas unidades C5 en un compuesto ha generado un sistema simple de clasificación primaria (Tabla 4).

**Tabla 4: Sistema de clasificación primaria de los terpenos**

Nombre	Número de unidades de isopreno	Número de átomos de carbono
Hemiterpenoides	1	5
Monoterpenoides	2	10
Sesquiterpenoides	3	15
Diterpenoides	4	20
Etc.		

La organización del esqueleto de carbono del isopreno dentro de cada clase primaria da lugar a varias clases secundarias o subclases (Figura 1). Por ejemplo, el esqueleto de carbono podría clasificarse en función de si es acíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Si es necesario realizar una subcategorización mayor, se pueden utilizar las relaciones biogénicas o esqueletos. A medida que con los años ha evolucionado el conocimiento sobre la química de los terpenos, se han propuesto varias clasificaciones biogénicas o sistemas de nomenclatura. Los más conocidos son los de Devon y Scott (1972), Roberts (1981) y Fraga (2013).

**Figura 1: Sistema de clasificación escalonado de los esqueletos de terpenos**



Un sistema de clasificación de los terpenos, tal como se ha descrito anteriormente junto con las funcionalidades químicas, puede ofrecer un enfoque adecuado para agrupar los bloques de constituyentes de una NCS para la evaluación ambiental. El tamaño de la molécula (es decir, el número de unidades de isopreno/número de átomos de carbono) y la presencia de grupos funcionales polares determinará la lipofilia ( $\log K_{ow}$ ) de cada constituyente (Tabla 5) que, tal como se ha mencionado anteriormente, es un factor determinante esencial para la toxicidad acuática y la bioacumulación. Las funcionalidades químicas son muy importantes al asignar un modo de acción a la toxicidad acuática, y el esqueleto de carbono es clave para la biodegradación.

**Tabla 5. Criterios para la agrupación de terpenoides**

Bloque de constituyentes	Criterios de agrupación		Intervalo de $\log K_{ow}$
	Número de átomos de carbono	Funcionalidades químicas	
1	Monoterpeno	Hidrocarburo	3,9-5,7
2	Monoterpeno	Oxigenado	2,6-4,4
3	Sesquiterpeno	Hidrocarburo	5,7-7,0
4	Sesquiterpeno	Oxigenado	3,4-5,6

Una manera alternativa de agrupar los terpenoides, especialmente cuando la estructura de los constituyentes no se pueda identificar de forma inequívoca, pueden ser las correlaciones entre los fragmentos de los espectros de masas o los índices de retención cromatográficos.

Si una NCS sujeta a evaluación también contiene algunos constituyentes no terpenoides, estos se deben considerar como constituyentes individuales únicos o, si procede, se puede también agrupar en familias estructuralmente relacionadas, como son los aldehídos alifáticos lineales, los ésteres bencílicos o los fenoles.

## **II.3. Clasificación y etiquetado**

Tal como se describe en la sección I.3.1.4. del presente documento, la clasificación de una NCS puede basarse en los datos de la propia NCS o en cálculos que utilizan los datos de constituyentes o bloques de constituyentes conocidos.

Cabe señalar que los datos obtenidos del uso de métodos sin ensayos se pueden emplear también para derivar la clasificación según lo dispuesto en la sección 4.1.1.2.2 del anexo I del Reglamento CLP, puesto que cumplen los requisitos especificados en la sección 1 del anexo XI de REACH (véase la sección II.4.2.).

### **II.3.1. Clasificación basada en cálculos que utilizan los datos de constituyentes o bloques de constituyentes relevantes**

#### **II.3.1.1. Principio**

Tal como se indica en la sección I.3.1.4., la clasificación se basa en la clasificación y el porcentaje de cada constituyente o bloque de constituyentes relevantes de la NCS.

#### **II.3.1.2. Clasificación de los constituyentes**

La clasificación de los constituyentes se puede basar en una clasificación ya existente o en los datos disponibles de estos constituyentes de los que se puede derivar la clasificación:

##### (a) Uso de la clasificación existente de los constituyentes

La clasificación de los constituyentes se puede obtener directamente a través de fuentes, como el Manual de etiquetado de IFRA/IOFI (véase el apéndice 5), el Catálogo de clasificación y etiquetado (disponible en <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>) o, por ejemplo, el expediente REACH de la sustancia disponible en el sitio web de divulgación de la ECHA.

En caso de que un constituyente relevante tenga una clasificación armonizada con arreglo al anexo VI del Reglamento CLP, el fabricante, importador o usuario intermedio deberá utilizar esta clasificación. Si no existe ninguna clasificación armonizada, cuando para una misma sustancia la clasificación que proporcionan las distintas fuentes no es la misma, la fiabilidad de las clasificaciones disponibles se debe analizar detenidamente. Debe darse prioridad a la clasificación que sea más fiable y relevante.

**Ejemplos:**

<b>Sustancia: 1,8-cineol - CAS: 470-82-6</b>	
<b>Fuentes</b>	<b>Clasificación de los peligros para el medio ambiente con arreglo al Reglamento CLP</b>
Manual de etiquetado de IFRA/IOFI (2014)	No clasificado
Catálogo de clasificación y etiquetado	12 entradas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Una con 782 notificantes (correspondiente a la clasificación de la presentación conjunta del registro REACH): no clasificado</li><li>- Una con 1 notificante: clasificado como Acuático crónico 3, con una marca de verificación para indicar que una impureza o un aditivo afecta a la clasificación notificada</li></ul>
Expediente REACH (sitio web de divulgación de la ECHA)	No clasificado

El cineol no está clasificado como peligroso para el medio ambiente acuático con arreglo a su expediente de registro REACH, 11 entradas (correspondientes a 1 190 notificantes) en el catálogo de clasificación y etiquetado y el manual de etiquetado de IFRA/IOFI. Solo 1 notificante del catálogo de clasificación y etiquetado ha clasificado al cineol como peligroso para el medio ambiente acuático, pero no se han proporcionado datos justificativos que confirmen dicha clasificación. Como conclusión, se puede considerar que el cineol no está clasificado como peligroso para el medio ambiente acuático.

<b>Sustancia: linalol - CAS: 78-70-6</b>	
<b>Fuentes</b>	<b>Clasificación de los peligros para el medio ambiente con arreglo al Reglamento CLP</b>
Manual de etiquetado de IFRA/IOFI (2014)	No clasificado
Catálogo de clasificación y etiquetado	25 entradas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Una con 1 245 notificantes (correspondiente a la clasificación de la presentación conjunta del registro REACH): no clasificado</li><li>- 1 entrada con un notificante: Acuático crónico 2</li><li>- 1 entrada con un notificante: Acuático crónico 3</li></ul>
Expediente REACH (sitio web de divulgación de la ECHA)	No clasificado

El linalol no está clasificado como peligroso para el medio ambiente acuático con arreglo a su expediente de registro REACH, 23 entradas (correspondientes a 1 714 notificantes) en el catálogo de clasificación y etiquetado y el manual de etiquetado de IFRA/IOFI. Solo 2 notificantes del catálogo de clasificación y etiquetado han clasificado al linalol como peligroso para el medio ambiente acuático, pero no se han proporcionado datos justificativos que confirmen dicha clasificación. Como conclusión, se puede considerar que el linalol no está clasificado como peligroso para el medio ambiente acuático.

(b) Clasificación con arreglo a los datos disponibles sobre los constituyentes relevantes

Se puede obtener la clasificación mediante el uso de los datos disponibles sobre los constituyentes relevantes y la aplicación de los criterios de clasificación de las sustancias, según lo dispuesto en el anexo I 4.1.2 del Reglamento CLP.

- Para la clasificación de peligro agudo (a corto plazo):

Se identificará la toxicidad acuática aguda disponible para cada constituyente relevante y cada nivel trófico (peces, crustáceos, algas).

Según lo dispuesto en el Reglamento CLP, se utilizarán los valores de toxicidad más bajos disponibles entre los distintos niveles tróficos para definir la categoría de peligro agudo adecuada con arreglo a la tabla 4.1.0.

- Para la clasificación de peligro a largo plazo:

Si hay datos de toxicidad crónica disponibles para los constituyentes relevantes, se utilizarán prioritariamente.

Si no hay datos de toxicidad crónica disponibles, se evaluarán los peligros acuáticos a largo plazo para lo cual se tendrán también en cuenta los datos de destino final en el medio ambiente (degradabilidad y bioacumulación).

La clasificación de cada constituyente se basará en los datos de toxicidad aguda, la degradabilidad y el coeficiente de reparto octanol/agua (log Kow) o el factor de bioconcentración (FBC) (véase la sección 4.1.2 y el anexo I: tabla 4.1.0 del Reglamento CLP).

**Ejemplo: «Aceite esencial de tomillo (que contiene timol), tipo español»  
(CE: 284-535-7, CAS: 84929-51-1)**

**Composición:**

(NF ISO 14715 – Noviembre de 1999)

Constituyentes	Nº CAS	Nº CE	% mín.	% máx.
<b>timol</b>	<b>89-83-8</b>	<b>201-944-8</b>	<b>37</b>	<b>55</b>
<b>para-cimeno</b>	<b>99-87-6</b>	<b>202-796-7</b>	<b>14</b>	<b>28</b>
<b>gamma-terpineno</b>	<b>99-85-4</b>		<b>4</b>	<b>11</b>
<b>linalol</b>	<b>78-70-6</b>	<b>201-134-4</b>	<b>3</b>	<b>6,5</b>
carvacrol	499-75-2		0,50	5,50
<b>mirreno</b>	<b>123-35-3</b>	<b>204-622-5</b>	<b>1</b>	<b>2,8</b>
alfa-terpineno	99-86-5		0,9	2,6
alfa-pineno	80-56-8	201-291-9	0,5	2,5
terpineno-1- ol-4	562-74-3		0,1	2,5
beta-cariofileno	87-44-5		0,50	2,00
carvacrol metil éter	6379-73-3	228-959-2	0,10	1,50
α-thujeno	3917-48-4		0,2	1,5
trans-sabineno hidrato	15537-55-0		trazas	0,5

El aceite de tomillo(que contiene timol), tipo español, se compone principalmente de alcoholes monoterpenos e hidrocarburos monoterpenos. Por lo general, más del 90 % de los constituyentes del aceite esencial de la sustancia se pueden identificar analíticamente (los constituyentes destacados en negrita son los que están presentes al menos en cantidades superiores al 1 % en el aceite).

**Datos disponibles** (toxicidad acuática, biodegradación y bioacumulación)

No hay datos de ensayo válidos disponibles para la sustancia como tal. Por tanto, la clasificación se tiene en cuenta sobre la base de los constituyentes individuales mediante el método sumatorio (véase la siguiente tabla).

- Toxicidad acuática

Se ha obtenido información sobre toxicidad acuática de todos los constituyentes relevantes. No obstante, no se encuentra fácilmente disponible para todos los constituyentes, ya que:

algunos datos son propiedad de empresas privadas. Otros, especialmente en el caso de los constituyentes menores, como son el carvacrol metil éter, el  $\alpha$ -tujeno o el trans-sabineno hidrato, se han obtenido mediante predicciones QSAR, puesto que no había ninguna otra opción disponible.

- Biodegradación

En el caso de los constituyentes principales, hay resultados disponibles de los datos de ensayo de la biodegradación fácil.

En el caso de los constituyentes menores, se realizó una extrapolación que permitió el uso de los datos de biodegradación disponibles del carvacrol y el sabineno para el carvacrol metil éter y el  $\alpha$ -tujeno/trans-sabineno hidrato, respectivamente. Para obtener una explicación más detallada del uso de la extrapolación, véase la sección II.4.2.2.

- Bioacumulación:

Un valor de FBC determinado de forma experimental era el único valor disponible para un constituyente. Se obtuvieron coeficientes de reparto octanol/agua para todos los constituyentes. Para estos constituyentes con un log Kow próximo al valor de corte de 4, también se calcularon los factores de bioconcentración mediante modelos QSAR. Las predicciones QSAR dieron resultados de la misma magnitud. Por consiguiente, podemos considerar sin demasiada incertidumbre que estos valores FBC previstos son relevantes para evaluar el potencial de bioacumulación del constituyente relacionado. En el caso que nos ocupa, el carvacrol metil éter (log Kow de 4,08), los valores FBC previstos son inferiores al valor de corte de 500.

El uso de QSAR y las condiciones que deben cumplir se analizan en la sección II.4.2.1.

### Datos disponibles:

Constituyentes	CL50 aguda en peces (mg/L)	CE50 en <i>dafnias</i> (mg/L)	CE50 en algas (mg/L)	Origen	Degradabilidad <sup>19</sup>	Origen	Log Kow	Origen	FBC (kg/L peso en fresco)	Origen
timol	4,7	3,2	sin datos	A	inherentemente biodegradable (94,6 % en 5 d; 302B)	A	3,30	a		
para-cimeno	48	6,5	4	b"; b", b*	rápida degradación (>60 % en 301F pero no superó el período de observación de 10 días)	C	4,50	c		
gamma-terpineno		> límite de solubilidad#		b#	no rápidamente degradable (29 % en 28 d, 48 % en 70 d (301F); 61 % en 70 d (302C))	C	4,75	d		
linalol	27,8	59	88,3	A	rápida degradación (64,2 % en 28 d; 301D)	A	2,84	a		
carvacrol	10,8760	4,0920	7,9260	d*	rápida degradación	b#	2,50	b#		
mirreno	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	A	rápida degradación (76 % en 28 d; 301D)	A	4,17	a	262 621-733	d" d**
alfa-terpineno		> límite de solubilidad# extrapolación a partir del constituyente gamma-terpineno			no rápidamente degradable (40 % en 28 d, 62 % en 60 d (301F))	C	4,75 5,3	d c		
alfa-pineno	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>		rápida degradación (>60 % en 301B pero no superó el período de observación de 10 días)	A	4,48	a	1248	a
terpineno-1- ol-4		6,3		b*	rápida degradación	B	3,33	d		
beta-cariofileno		> límite de solubilidad#		B	rápida degradación	b#	6,30	d		
carvacrol metil éter	1,8390	1,2650	2,0820	d*	rápida degradación (extrapolación a partir del constituyente carvacrol)	b# d#	4,08	d	228 392-395	d" d**
α-thujeno	0,6620	0,4730	0,9080	d*	rápida degradación (extrapolación a partir del sabineno (CAS: 3387-41-5))	b#	4,48	d#	420 1137-1237	d" d**
trans-sabineno hidrato	10,7370	6,8070	7,9970	d*	rápida degradación (extrapolación a partir del sabineno (CAS: 3387-41-5))	b# d #	3,19	d#		

a: Página web de divulgación de la ECHA

b: Base de datos del RIFM, disponible para los miembros, datos propiedad del RIFM \* o de una empresa asociada # o publicación"

c: datos privados

d: Modelo QSAR, ECOSAR\* u OASIS# o BCFWIN a través de la ecuación" o BCFWIN BCF Arnot que incluye estimaciones de tasa de biotransformación, en función del nivel trófico de los peces\*\*

<sup>19</sup> Los criterios de biodegradabilidad del Reglamento CLP utilizan el término «rápida degradación». Véase la sección 4.1.2.9.5. del Reglamento CLP.

Se comprobó si existe para cada constituyente una clasificación armonizada para peligros de toxicidad aguda y crónica en el anexo VI del Reglamento CLP. Únicamente se encontró que el timol posee una clasificación armonizada como peligro de toxicidad crónica: Toxicidad acuática crónica 2

Para el resto de constituyentes, sobre la base de la información recopilada anteriormente, los constituyentes se clasificaron ara peligros acuáticos agudos y a largo plazo, tal como se ilustra en la tabla que sigue.

#### **Clasificación de constituyentes para peligros agudos y crónicos:**

Constituyentes	% máx. (mediante el método sumatorio)	CL50 más bajo	Clasificación de toxicidad acuática aguda	Factor M para la clasificación de toxicidad aguda	Clasificación de toxicidad acuática crónica	Factor M para la clasificación de toxicidad crónica	Justificación de clasificación del constituyente
timol	55	3,20	No clasificado		Crónica 2		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda <b>Clasificación armonizada como Crónica 2</b>
para-cimeno	28	4,00	No clasificado		Crónica 2		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda CE/CL50 más bajo entre 1 y 10 mg/l y log Kow>4 → <b>Crónica 2</b>
gamma-terpineno	11	> límite de solubilidad#	No clasificado		Crónica 4		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda CE50/CL50>límite de solubilidad, y log Kow>4 y no rápidamente degradable → problema potencial → <b>satisface los criterios para Crónica 4 tal como se define en la tabla 4.10 del anexo I de CLP</b>
linalol	6,5	27,80	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda log Kow<4 y rápidamente degradable → no clasificado para toxicidad crónica
carvacrol	5,50	4,09	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda log Kow<4 y rápidamente degradable → no clasificado para toxicidad crónica
mirceno	2,8	> límite de solubilidad a	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda log Kow cercano al valor de corte. FBC obtenido a través del límite 262-733 de QSAR → límite potencial de bioacumulación. Sin embargo, CE/CL50>límite de solubilidad y rápidamente biodegradable → no clasificado para toxicidad crónica
alfa-terpineno	2,6	> límite de solubilidad # extrapolación a partir del constituyente de gamma-terpineno	No clasificado		Crónica 4		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda CE/CL50>límite de solubilidad, log Kow>4 y no rápidamente degradable → problema potencial → <b>satisface los criterios para crónica 4 tal como se define en la tabla 4.10 del anexo I de CLP</b>
alfa-pineno	2,5	> límite de solubilidad a	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda CE50/CL50 >límite de solubilidad, BCF > 500, log Kow>4 y rápidamente degradable → no clasificado para toxicidad crónica
terpineno-1- ol-4	2,5	6,30	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda log Kow<4 y rápidamente degradable → no clasificado para toxicidad crónica
beta-cariofileno	2,00	> límite de solubilidad#	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda CE50 >límite de solubilidad, log Kow>4 y rápidamente degradable → no clasificado para toxicidad crónica
carvacrol metil éter	1,50	1,27	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda log Kow obtenido a través de QSAR cerca del valor de corte. FBC obtenido a través de QSAR <500 → bajo potencial de bioacumulación y rápidamente degradable → No clasificado para toxicidad crónica

Constituyentes	% máx. (mediante el método sumatorio)	CL50 más bajo	Clasificación de toxicidad acuática aguda	Factor M para la clasificación de toxicidad aguda	Clasificación de toxicidad acuática crónica	Factor M para la clasificación de toxicidad crónica	Justificación de clasificación del constituyente
α-thujeno	1,5	0,47	Aguda 1	1,00	Crónica 1	1,00	CL50<1 mg/L → clasificado como Aguda 1 CE50/CL50 más baja <1 mg/l y log Kow >4 → Crónica 1
trans-sabineno hidrato	0,5	6,81	No clasificado		No clasificado		CL50>1 mg/L → no clasificado para toxicidad aguda log Kow<4 y rápidamente degradable → no clasificado para toxicidad crónica

### **Clasificación de peligro de toxicidad aguda:**

Únicamente un constituyente, el  $\alpha$ -tujeno, satisface los requisitos para peligro de toxicidad aguda ( $CE/CL50 < 1 \text{ mg/L}$ ).

*Según el método sumatorio, clasificar como peligro agudo si:  $\Sigma (\text{Agudo } 1 \times M) \geq 25 \%$*

Utilizando la clasificación de los constituyentes de aceites esenciales:  $(1,5 \% \times 1) = 1,5\%$  (que es  $< 25 \%$ ).

Por tanto, la sustancia no se clasifica como peligro acuático agudo.

### **Clasificación de peligro de toxicidad crónica:**

*Según el método sumatorio,*

*Paso 1: Clasificar como Crónica 1 si:  $\Sigma (\text{Crónica } 1 \times M) \geq 25 \%$  (si no, ir al paso 2).*

*Paso 2: Clasificar como Crónica 2 si:  $\Sigma (10 \times \text{Crónica } 1 \times M) + \Sigma (\text{Crónica } 2) \geq 25 \%$  (si no, ir al paso 3).*

*Paso 3: Clasificar como Crónica 3 si:  $\Sigma (100 \times \text{Crónica } 1 \times M) + \Sigma (10 \times \text{Crónica } 2) + \Sigma (\text{Crónica } 3) \geq 25 \%$  (si no, ir al paso 4).*

*Paso 4: Clasificar como Crónica 4 si:  $\Sigma (\text{Crónica } 1) + \Sigma (\text{Crónica } 2) + \Sigma (\text{Crónica } 3) + \Sigma (\text{Crónica } 4) \geq 25 \%$*

Utilizando la clasificación de los constituyentes de aceites esenciales:

Paso 1:  $(1,5 \% \times 1) = 1,5 \%$  (que es  $< 25 \%$   $\rightarrow$  Paso 2).

Paso 2:  $(10 \times 1,5 \% \times 1) + 28 \% + 55 \% = 98 \%$  (que es  $> 25 \%$ ).

Por tanto, **la sustancia satisface el criterio de Crónica 2.**

## **II.3.2. Clasificación determinada a partir de datos sobre la propia NCS**

### **II.3.2.1. Principio**

#### **II.3.2.1.1. Para la clasificación de peligro agudo (a corto plazo)**

Tal como se indica en la sección I.3.1., el Reglamento CLP no exige generar datos nuevos a efectos de la clasificación. La clasificación debería basarse en la información disponible (datos medidos o predicciones).

Sin embargo, puede que sea necesario obtener datos sobre la toxicidad aguda para satisfacer los requisitos de REACH, para lo cual la propia NCS se puede someter a ensayo siempre que se cumplan las condiciones descritas en la sección II.4.1.2. El resultado basado en el nivel de carga letal, L(L)E50, se compara entonces con los criterios de toxicidad aguda establecidos en la tabla 4.1.0 del Reglamento CLP. Cuando se dispone de datos adecuados de toxicidad para constituyentes relevantes o los constituyentes representativos de un bloque de

constituyentes, la toxicidad aguda, C(L)E50 de la NCS puede calcularse utilizando la fórmula de adición de constituyentes (véase la sección II.4.1.1.).

El efecto agudo más bajo, C(E)L50 entre los niveles tróficos disponibles, se utiliza para valorar el peligro acuático agudo (a corto plazo).

#### **II.3.2.1.2. *Para la clasificación de peligro a largo plazo***

Si hay resultados del ensayo de toxicidad acuática crónica adecuados disponibles para la NCS, se utilizarán de forma prioritaria y la clasificación se realizará de acuerdo con la tabla 4.1.0 del Reglamento CLP. Cuando se dispone de datos adecuados de toxicidad crónica para constituyentes relevantes o representativos de un bloque de constituyentes, se puede calcular la NOEC de la NCS utilizando la fórmula de adición y usar para la clasificación de peligro a largo plazo.

Es probable que no se disponga de datos del ensayo de toxicidad crónica para la mayoría de aceites esenciales y sus constituyentes. En este caso, pueden tenerse en cuenta los datos de toxicidad aguda para la sustancia completa, junto con los datos de biodegradabilidad y bioacumulación para los constituyentes individuales. Por ejemplo, si todos los constituyentes son rápidamente degradables y el valor de log Kow es inferior a 4, la NCS no se clasificará como peligro a largo plazo.

Únicamente sería aplicable someter a la NCS como sustancia completa a un ensayo de biodegradabilidad en casos muy específicos (es decir, en el caso de constituyentes estructuralmente semejantes con longitudes de cadena, grado o lugar de ramificación o estereoisómeros semejantes), puesto que los ensayos de biodegradación están previstos para el ensayo de sustancias puras. Si la NCS ensayada, compuesta de constituyentes estructuralmente semejantes, alcanza un nivel de biodegradación superior al 60 % en un ensayo de selección de rápida biodegradación, se consideraría rápidamente (bio)degradable y posteriormente rápidamente degradable en el medio ambiente.

Si se lleva a cabo un ensayo en dicha sustancia compleja y se prevé que se esté produciendo una biodegradación secuencial de los constituyentes individuales, no debe aplicarse un periodo de observación de 10 días para interpretar los resultados del ensayo. No obstante, debería evaluarse caso por caso si un ensayo de biodegradabilidad de dicha sustancia puede proporcionar información valiosa sobre su biodegradabilidad como tal, es decir, sobre la degradabilidad de todos los constituyentes, o bien si se requiere una investigación de la degradabilidad de constituyentes individuales seleccionados de forma rigurosa de la sustancia compleja (OCDE, 2006).

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

Además, en caso de degradación límite, donde algunos de los constituyentes se degradan rápidamente mientras que otros no, se requiere una valoración más detallada de la degradabilidad de los constituyentes individuales de la sustancia compleja. Por ejemplo, cuando la NCS contiene únicamente uno o muy pocos constituyentes relevantes que no son rápidamente biodegradables o que tengan un log Kow > 4, será preciso investigar más a fondo las propiedades de biodegradación y bioacumulación para extraer una conclusión sobre la clasificación basada en los datos sobre la propia NCS (para obtener una descripción más

detallada de la evaluación de las propiedades de destino final en el medio ambiente, véanse las secciones II.4.1.2.2. y II.4.1.2.3.).

## **II.4. Obtención de datos para la evaluación ambiental**

### **II.4.1. Requisitos de información según los anexos VII y VIII de REACH**

Tal como se describe en la sección I.2.3.2. del presente documento de orientación, entre los requisitos estándar de información (eco)toxicológica y de destino final en el medio ambiente para las sustancias de los anexos VII y VIII se incluyen los datos de toxicidad acuática a corto plazo (*dafnias*, algas, peces y un estudio de inhibición de la respiración de lodos activados, así como estudios de degradación (biótica y abiótica) y un estudio de cribado de adsorción/desorción. Además, para llevar a cabo la valoración de los peligros para el medio ambiente se necesitan datos sobre las propiedades fisicoquímicas (presión de vapor, solubilidad en agua, y coeficiente de reparto octanol/agua).

Sin embargo, en lo referente a los ensayos en animales vertebrados, es decir, los estudios de toxicidad acuática en peces, para corregir las deficiencias de información deberán considerarse primero las alternativas a los ensayos y el uso de todos los datos disponibles, incluidos los «enfoques sin ensayos». Por tanto, los ensayos con animales vertebrados deben considerarse únicamente como opción de último recurso.

#### **II.4.1.1. Enfoque de constituyentes/«bloque de constituyentes»**

##### **II.4.1.1.1. Toxicidad acuática**

###### **Principio**

Cuando se dispone de datos adecuados de toxicidad para los constituyentes relevantes o para los constituyentes representativos de un bloque de constituyentes, la toxicidad acuática de la NCS puede calcularse utilizando la fórmula de adición de constituyentes que habitualmente se aplica a las mezclas de sustancias.

Se requieren cálculos de adición para cada parámetro agudo:

- Toxicidad en *dafnias*
- Inhibición del crecimiento de las algas
- Toxicidad en peces (si el tonelaje del material fabricado e importado es superior a 10 toneladas/año)

Están apareciendo métodos que predicen la toxicidad de las mezclas, que tienen en cuenta el comportamiento de reparto relativo de los constituyentes y que pueden ser útiles para valorar la toxicidad aguda de las mezcla de las NCS.

Fórmula de adición de componentes para la toxicidad aguda:

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

$C_i$  = concentración del componente i (peso-%)

$C(E)L_{50i}$  = (mg/l)  $CL_{50}$  o  $CE_{50}$  para el componente i

$n$  = número de componentes, i va de 1 a n;

$C(E)L_{50m}$  =  $C(E)L_{50}$  de la fracción de la mezcla con datos de ensayo

Cabe señalar que la fórmula de adición de componentes asume que todos los constituyentes se disolverán completamente y contribuirán a la toxicidad general de la mezcla.

**Datos sobre los constituyentes**

Son preferibles los datos fiables medidos sobre los constituyentes si se dispone de ellos.

a) Sin embargo, pueden utilizarse también los datos procedentes de los análisis (Q)SAR o de las extrapolaciones, tal como se describe en la sección II.4.2.

**Puntos a favor y en contra de este enfoque:**

<b>A favor</b>	<b>En contra</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hace uso de los datos existentes sobre los constituyentes o los constituyentes representativos del bloque de constituyentes</li><li>• Es coherente con el enfoque de constituyentes para la valoración PBT/mPmB</li><li>• Más flexible en la aplicación de los supuestos más desfavorables cuando la composición de la sustancia es incierta o variable</li><li>• Evita la realización de ensayos con la sustancia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lleva con frecuencia a una sobrestimación de la toxicidad acuática de la NCS</li><li>• Disponibilidad de datos para algunos constituyentes</li><li>• Incertidumbre del resultado cuando se utilizan datos sobre constituyentes basados en QSAR</li><li>• Se descartan los efectos sinérgicos o antagónicos y otros efectos de la mezcla</li><li>• Requiere capacidad de análisis para identificar los constituyentes principales</li><li>• Problemas de puesta en común de datos/enfoque costoso si se consideran muchos constituyentes</li><li>• Comunicación de datos y procesado</li><li>• No tiene en cuenta el efecto de los constituyentes desconocidos</li></ul>

### Cuándo utilizar este enfoque:

- Composición de las NCS bien definidas
- Número razonable de constituyentes
- Hay datos disponibles para la mayor parte de los constituyentes
- A utilizar en un primer paso
- Limitación para su uso en la toxicidad acuática crónica

**Ejemplo:** «Aceite esencial de tomillo (que contiene timol), tipo español»

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

Constituyentes	CL50 aguda en peces (mg/L)	CE50 en <i>dafnias</i> (mg/L)	CE50 en algas (mg/L)	% mín.	% máx.
timol	4,7	3,2	sin datos	37	55
para-cimeno	48	6,5	4	14	28
gamma-terpineno		> límite de solubilidad#		4	11
linalol	27,8	59	88,3	3	6,5
carvacrol	10,8760	4,0920	7,9260	0,50	5,50
mircenol	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	1	2,8
alfa-terpineno		> límite de solubilidad# extrapolación a partir del constituyente gamma-terpineno		0,9	2,6
alfa-pineno	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	> límite de solubilidad <sup>a</sup>	0,5	2,5
terpineno-1- ol-4		6,3		0,1	2,5
beta-cariofileno		> límite de solubilidad#		0,5	2
carvacrol metil éter	1,839	1,265	2,082	0,1	1,5
α-thujeno	0,662	0,473	0,908	0,2	1,5
trans-sabineno hidrato	10,737	6,807	7,997	trazas	0,5

La fórmula de adición se aplica a cada nivel trófico utilizando el límite superior del intervalo proporcionado como porcentaje para cada constituyente. Cuando no hay datos disponibles para un constituyente, el porcentaje de este constituyente no se tiene en cuenta en la fórmula de adición.

CL50 aguda en peces =

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

CE50 en *dafnias* =

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

CE50 en algas =

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

#### **II.4.1.1.2. Biodegradación**

El supuesto es que si los constituyentes relevantes de la NCS son rápidamente biodegradables, la propia NCS puede considerarse rápidamente biodegradable y, por tanto, rápidamente degradable a efectos de la clasificación.

#### **II.4.1.2. Enfoque de la sustancia completa (ensayos de la propia NCS)**

Cuando sea necesario obtenerse información sometiendo a ensayo a la propia NCS, es importante seleccionar un elemento de ensayo que sea representativo de las cualidades de la NCS incluidas en el expediente de registro de REACH (véase el Documento de orientación sobre la identificación de sustancias de NCS para obtener más información sobre las cualidades de la NCS en un expediente de registro).

Cabe señalar también que si se selecciona el enfoque de la sustancia completa para los ensayos de NCS/sustancias multiconstituyentes, se requerirá una justificación que demuestre que el enfoque es aplicable y apropiado para obtener datos adecuados a efectos de la valoración medioambiental.

##### **II.4.1.2.1. Toxicidad acuática**

Los ensayos de toxicidad acuática de la propia NCS (enfoque de la sustancia completa) pueden ser la opción preferida o la única opción cuando la composición de la NCS no sea plenamente conocida o cuando los datos sobre los constituyentes no estén suficientemente disponibles para valorar la NCS en su totalidad. Los ensayos de toxicidad acuática de sustancias multiconstituyentes dependerán de las propiedades fisicoquímicas (especialmente de la solubilidad en agua) de los constituyentes. Pueden darse varias situaciones:

- todos los constituyentes son completamente solubles: métodos de ensayo descritos para las sustancias hidrosolubles;
- todos los constituyentes son muy insolubles en agua o es improbable que los constituyentes atraviesen membranas biológicas (es decir, cuando el PM > 700, log P > 6, diámetro > 17 Å, p. ej., en Dimitrov *et al.* 2003);
- dado que lo más frecuente es que las NCS contengan constituyentes con diversas solubilidades, podrían considerarse los ensayos de la propia NCS mediante el método de fracciones disueltas en agua (WAF) de conformidad con los principios descritos en OECD Monograph No.23 (2000).

En casos de que los constituyentes tengan propiedades individuales específicas (p. ej., degradabilidad, volatilidad, etc.), deben tomarse medidas adicionales para controlar las posibles pérdidas.

##### **II.4.1.2.1.1. Principio y método de WAF**

Una fracción disuelta en agua (WAF, por sus siglas en inglés) se define como una fracción acuosa que contiene la fracción disuelta o estable suspendida o emulsionada de la NCS. El método utilizado para preparar la WAF se debe describir completamente en el informe del ensayo (OECD Monograph No. 23 (2000) y CONCAWE, 1992), proporcionando pruebas de que se ha alcanzado el equilibrio y de la estabilidad de su composición (o de la estabilidad general) en el tiempo.

*Preparación de los medios de ensayo representativos.* Al preparar los medios de ensayo, son varios los factores que pueden afectar a la composición de la fase acuosa:

(a) la intensidad de la agitación, que determinará si se ha alcanzado el equilibrio. Una agitación demasiado vigorosa puede dar lugar a la formación de una emulsión, de modo que las micelas provocan efectos físicos en las algas y en las *dafnias* que no son reflejo de la toxicidad intrínseca de los constituyentes disueltos;

(b) el tiempo de mezclado: al aumentar el tiempo de mezclado, aumentará la probabilidad de alcanzar el equilibrio, pero también las pérdidas de constituyentes que son volátiles o susceptibles a la oxidación. Por tanto, se recomienda mezclar durante el tiempo suficiente para alcanzar el equilibrio.

Para garantizar que los organismos de ensayo estén expuestos a un medio de ensayo transparente, pueden aplicarse técnicas de separación como la centrifugación o la filtración (menos recomendada) para eliminar del medio de ensayo la sustancia de ensayo no disuelta.

Tal como se afirma en Betton (1997) y en OECD Monograph No. 23 (2000), al realizar un ensayo de una mezcla compleja de constituyentes poco solubles, no se deben aplicar diluciones en serie de una solución madre (como se hace habitualmente con las sustancias químicas simples solubles en agua), sino que deben prepararse WAF de forma individual. Esto se debe a que la composición de la fase acuosa cambia dependiendo de la tasa de carga. Esto queda reflejado en la tabla 6, donde se muestra que la concentración del constituyente menos soluble no cambia cuando aumenta la tasa de carga de la NCS.

**Tabla 6: Composición de la fase acuosa en función de la carga de NCS para constituyentes solubles y poco solubles**

Tasa de carga de la NCS (mg/L)	Concentración del constituyente A presente al 10 % en la NCS (con solubilidad de 1 mg/L)	Concentración del constituyente B presente al 10 % en la NCS (con solubilidad de 1 000 mg/L)
10	1,0	1,0
100	1,0	10
1000	1,0	100

Adaptado de Betton (1997).

Los datos de ensayo obtenidos con las WAF son aplicables a las NCS como entidad, y la exposición se expresa generalmente como la «tasa de carga» frente a las concentraciones medidas. El efecto agudo o el nivel de carga letal (expresado normalmente como L(L)E50) es comparable a los valores de C(E)L50 determinados para sustancias puras ensayadas dentro de su intervalo de solubilidad. Por tanto, puede utilizarse directamente para la clasificación. Sin embargo, es cuestionable utilizarlo para obtener una PNEC para una evaluación del riesgo ambiental, dado que el reparto en el medio ambiente hará que no tenga sentido su comparación con una PEC.

Deberá llevarse a cabo una determinación analítica para confirmar las concentraciones de exposición. Dado que las NCS se componen en general de varios constituyentes, es evidente que no pueden analizarse todos los constituyentes relevantes. Además, es probable que la composición evolucione con el tiempo, y dependa de la tasa de carga y de la solubilidad de cada constituyente.

Para dar respuesta a esta situación, pueden utilizarse dos métodos:

- (a) analizar el contenido de carbono orgánico total (COT) disuelto en la fase acuosa. Esto proporcionará una cifra integrada de la concentración de la exposición, que se utilizará como trazador. Los resultados ecotoxicológicos se expresarán como tasa de carga o LE50;
- (b) cuantificar al menos un constituyente representativo relevante de la NCS como trazador. Los valores ecotoxicológicos también se expresarán como tasa de carga o (L)E50, y no se basan en la concentración medida del constituyente trazador.

De conformidad con el Documento de orientación sobre la aplicación de los criterios de CLP (versión 4.1., junio de 2015, la validez de los resultados de WAF dependen de la demostración de que «los organismos sometidos a ensayo se hayan expuesto a los componentes tóxicos de la mezcla en proporción a la composición de la mezcla» y de que únicamente en esos casos se utilizarán los resultados de la WAF a efectos de la clasificación. Sin embargo, debe recordarse que una WAF refleja por definición las concentraciones de disolución en equilibrio de los constituyentes de la mezcla para una determinada tasa de carga y que, para las mezclas complejas poco solubles en agua, las relaciones producto/agua pueden ser superiores a las solubilidades en agua de algunos constituyentes en los que la concentración de los constituyentes menos solubles varíe con el tiempo. Por tanto, sería difícil mantener la proporción de los constituyentes entre la preparación WAF y la NCS original. Por consiguiente, un ensayo WAF realizado de acuerdo con OECD Monograph No. 23 (2000), y para el que se haya mantenido la exposición durante el ensayo, deberá considerarse válido a efectos de la clasificación.

#### **Cuándo utilizar las preparaciones WAF**

- Cuando la NCS está compuesta de constituyentes con distintas propiedades fisicoquímicas, especialmente constituyentes solubles.
- Cuando la NCS está compuesta de un número significativo de constituyentes desconocidos en la NCS (véase más arriba).
- Cuando la NCS está compuesta de muchos constituyentes sin datos o con datos no fiables.
- Como último recurso para obtener datos significativos a efectos de la clasificación.
- Para apoyar/refinar el resultado de otros enfoques.

#### **Puntos a favor y en contra de los ensayos WAF**

<b>A favor</b>	<b>En contra</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiene en cuenta los posibles efectos de mezcla</li> <li>• La tasa de carga de un ensayo WAF puede utilizarse directamente a efectos de la clasificación y etiquetado</li> <li>• Puesto que se trata de un enfoque más relevante desde un punto de vista ecológico, refleja el comportamiento de los distintos constituyentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los métodos de preparación de la solución de ensayo pueden ser complicados para algunas NCS</li> <li>• Puede ser difícil utilizar los resultados a efectos de la ERA<sup>20</sup></li> </ul>

<sup>20</sup> Evaluación del riesgo ambiental

en el medio ambiente acuático (tiene en cuenta la toxicidad de los constituyentes solubles)	
---	--

#### **II.4.1.2.2. Biodegradación**

Se han desarrollado ensayos de rápida biodegradación para sustancias sencillas, que miden la biodegradación última como función del CO<sub>2</sub> producido o del O<sub>2</sub> consumido. Estos ensayos estándar aplicados a una NCS no proporcionan información sobre la biodegradabilidad de los constituyentes individuales.

Aunque estos ensayos estén concebidos para sustancias químicas puras, a veces es pertinente examinar la rápida biodegradabilidad de las mezclas de sustancias químicas estructuralmente semejantes, como los aceites y las sustancias tensioactivas (OCDE, 2006). Las directrices de la OCDE establecen que si una sustancia consta de «*constituyentes con distintas longitudes de cadena, distinto grado o lugar de ramificación de estereoisómeros, aun en sus formas comerciales más purificadas*» y «*se prevé que tenga lugar una biodegradación secuencial de las estructuras individuales, no deberá aplicarse el periodo de observación de 10 días para interpretar los resultados del ensayo*». Puede considerarse también que algunas NCS constan de constituyentes estructuralmente semejantes de los que se espera que tengan un potencial de degradación similar. En tales casos, la propia NCS puede someterse a un ensayo estándar de rápida biodegradación adecuado. Cuando no se conoce plenamente la composición de la NCS y, por tanto, no hay suficientes datos disponibles sobre los constituyentes, es posible que la única opción sea someter a ensayo a la propia NCS.

Los ensayos de cribado más adecuados de rápida biodegradabilidad para una NCS de fragancia son aquellos designados para sustancias poco solubles y volátiles, por ejemplo, OCDE 301C, 301D, 301F, 310. Será necesario determinar el porcentaje de carbono u oxígeno en la NCS (por ejemplo, mediante análisis de los elementos) para el cálculo respectivo de la producción máxima teórica de CO<sub>2</sub> (TCO<sub>2</sub>, requerida para el ensayo OCDE310) o la demanda teórica de oxígeno (DTO, requerida para los ensayos de la OCDE 301C, 301D y 301F). Puede omitirse el periodo de observación de 10 días para una sustancia multiconstituyente compleja que tenga constituyentes estructuralmente semejantes, y aplicarse únicamente el nivel de pase del 60 % en 28 días a una clasificación de rápida biodegradación (OCDE, 2006).

Si la NCS satisface el estricto criterio de ensayo de rápida biodegradación final (NB: no es necesario que se cumpla el periodo de observación de 10 días para sustancias con constituyentes estructuralmente semejantes), la sustancia puede considerarse rápidamente degradable a efectos de la clasificación y etiquetado, y puede concluirse que no se espera que los constituyentes subyacentes que forman parte de la NCS sean persistentes para la valoración PBT. A efectos de la evaluación del riesgo ambiental, podrán requerirse datos sobre las estructuras de los constituyentes principales o los representativos.

#### **II.4.1.2.3. Bioacumulación**

Para este parámetro, los criterios de clasificación se basan en el factor de bioconcentración (FBC) o en el coeficiente de reparto octanol/agua (log K<sub>ow</sub>) si no hay datos de FBC disponibles.

Sin embargo, el Documento de orientación de CLP establece que las «*sustancias complejas contienen una serie de sustancias individuales que pueden tener una gran variación en sus propiedades fisicoquímicas o toxicológicas. En general, no se recomienda estimar un valor*

*medio o ponderado de FBC. Es preferible identificar uno o varios constituyentes representativos para una consideración posterior».*

Conforme a lo anterior, para la mayoría de las NCS el coeficiente de reparto obtenido para la sustancia completa carece de sentido debido a la variedad de sustancias individuales que pueden estar presentes, por lo que en general no se recomienda estimar un valor medio o ponderado de log Kow.

En vez de ello, debe especificarse un intervalo a partir de los valores calculados o medidos de los constituyentes o bien a partir de una técnica de medición de log Kow de sustancias multiconstituyentes, como la HPLC (OCDE 117). La valoración de la bioacumulación utilizando el valor de log Kow constituye claramente un procedimiento de cribado rápido para determinar si una sustancia es lipófila, donde el octanol se considera un sustituto de los lípidos.

Cuando se requiera una valoración refinada del potencial de bioacumulación, debe considerarse como segundo nivel los peces, como organismo vivo en el que tienen lugar procesos complejos.

Sin embargo, debido a las dificultades técnicas observadas en las mezclas complejas sometidas a un ensayo de bioconcentración en peces (OCDE 305), es posible que los datos experimentales de FBC no estén con frecuencia disponibles, por lo que entonces estaría permitido el uso de modelos informáticos autorizados que puedan contemplar procesos toxicocinéticos importantes, como los procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) (p. ej., Nichols et al, 2009). En cuanto al log Kow, los valores refinados de FBC deben darse en forma de intervalo.

#### **II.4.1.3. Obtención de datos para otros parámetros relevantes**

##### **II.4.1.3.1. *Inhibición de la respiración de lodos activados***

Los datos de este ensayo se utilizan para obtener PNECdep para su uso en una evaluación del riesgo ambiental (es decir, tal como se requiere para las sustancias del anexo VIII clasificadas como peligrosas). El ensayo puede omitirse si:

- una sustancia es rápidamente biodegradable y las concentraciones ambientales previstas (PEC) están por debajo de la concentración aplicada en el ensayo;
- hay factores atenuantes, como una solubilidad muy baja que limite la exposición.

En teoría, el ensayo es técnicamente viable para mezclas complejas y mezclas poco solubles en agua. Sin embargo, dependiendo del enfoque que se utilice para la evaluación del riesgo de una NCS, se requerirán los datos relativos a los principales constituyentes seleccionados o el bloque de constituyentes relacionados.

##### **II.4.1.3.2. *Degradación abiótica (hidrólisis)***

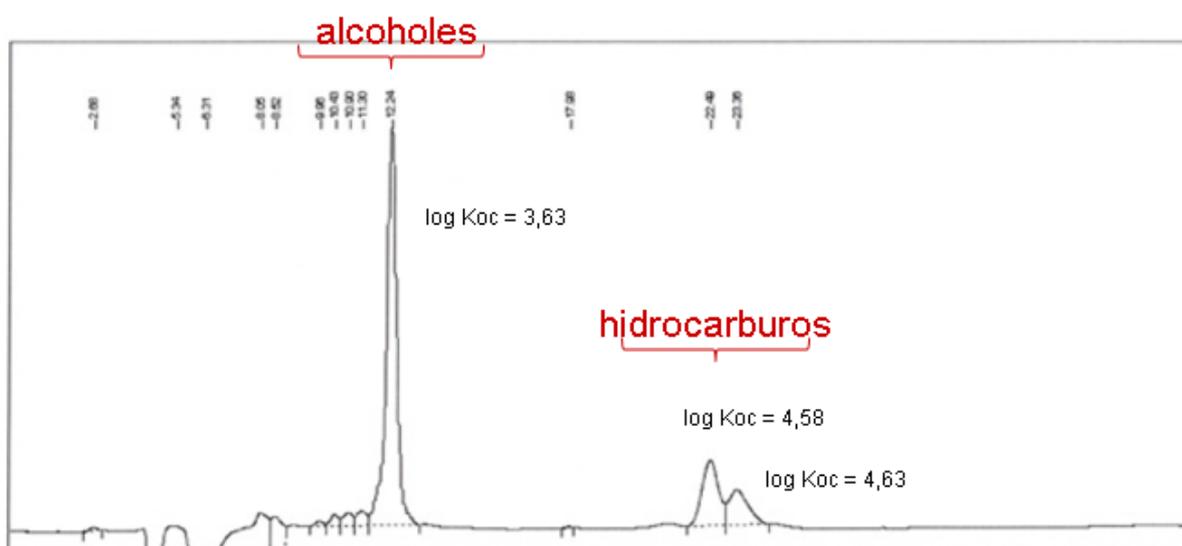
Esto se requiere para sustancias en cantidades de más de 10 toneladas que no son rápidamente degradables. Además, cabe señalar que la mayor parte de los aceites esenciales utilizados en perfumería se obtienen mediante destilación de vapor, por lo que sus constituyentes pueden considerarse hidrolíticamente estables. Este ensayo no está adaptado

para mezclas complejas, debido a problemas de monitorización analítica. Por tanto se prefiere un enfoque de constituyentes.

#### II.4.1.3.3. *Análisis de adsorción/desorción*

Se requiere esta información para la evaluación del riesgo ambiental (sustancias del anexo VIII que se clasifican como peligrosas). El método de estimación mediante HPLC (OCDE 121) puede aplicarse a mezclas y puede utilizarse para obtener datos para bloques de constituyentes relacionados (Figura 2). También los datos para los constituyentes adecuados seleccionados para evaluar el riesgo ambiental de la NCS se pueden estimar utilizando modelos de QSAR consolidados.

**Figura 2: Cromatograma de HPLC para la determinación de Koc de un aceite esencial compuesto de hidrocarburos de sesquiterpeno y de alcoholes de sesquiterpeno**



#### II.4.2. **Obtención de datos mediante métodos sin ensayos ((Q)SAR, extrapolación)**

Si tras el análisis de la información disponible faltan datos para satisfacer los requisitos de REACH (es decir, no se dispone de resultados fiables de ensayo para la NCS de interés o los constituyentes individuales o grupos de constituyentes), deberá utilizarse un juicio experto en estos casos específicos, incluidas las herramientas predictivas que se basan en modelos informatizados o el uso de datos procedentes de materiales estrechamente relacionados desde un punto de vista estructural.

Los datos sin ensayos pueden obtenerse de:

- Relaciones cuantitativas entre estructura y actividad (QSAR);
- Extrapolación utilizando un enfoque de análogos o de categorías.

Se ofrece una orientación general sobre el uso de estos enfoques en el documento de orientación de la ECHA, secciones R.6.1 (QSAR) y R.6.2. (desarrollo de categorías químicas y extrapolación de análogos). El desarrollo y la aplicación de todos los tipos de métodos sin ensayos se basa en el *principio de semejanza*, es decir, en la hipótesis de que compuestos semejantes deberían tener actividades biológicas semejantes.

Estos métodos pueden utilizarse para la valoración de la toxicidad acuática, la biodegradación y la bioacumulación si proporcionan datos relevantes y fiables sobre la sustancia química de interés. Se ofrece información orientativa específica sobre el uso de métodos sin ensayos para estos parámetros en las secciones individuales específicas de los parámetros incluidas en los documentos de orientación de la ECHA: capítulo R.7b sobre la toxicidad acuática y la biodegradación, y capítulo R.7c sobre la bioacumulación acuática.

En las secciones que siguen se ofrece un breve resumen del uso de los enfoques anteriores, con detalles de cómo se aplicarían a la valoración de la NCS y de sus constituyentes. Por ejemplo, puede que no haya datos experimentales disponibles para muchos constituyentes o grupos de constituyentes de la NCS. Estas deficiencias de información podrían corregirse mediante el uso de modelos QSAR, donde proceda, o mediante extrapolaciones a partir de constituyentes estructuralmente relacionados de los que se disponga de datos experimentales fiables. De igual modo, puede ser adecuado utilizar la extrapolación en el «enfoque de la sustancia completa» si la NCS que se somete a evaluación es, en cuanto a su composición química, muy similar a una NCS de la que haya datos relevantes fiables disponibles. Los modelos QSAR y los enfoques de agrupación también se podrían utilizar para identificar bloques de constituyentes con propiedades predichas similares, que permitan el uso posterior del enfoque de bloques en la valoración de la NCS si hay datos experimentales disponibles para uno o varios constituyentes del bloque.

#### **II.4.2.1. (Q)SAR**

Los modelos SAR y QSAR, colectivamente denominados (Q)SAR, son modelos teóricos que pueden utilizarse para predecir de forma cuantitativa o cualitativa las propiedades fisicoquímicas y biológicas (por ejemplo, toxicológicas) y el destino final en el medio ambiente de los compuestos, a partir del conocimiento de su estructura química.

#### **Uso de (Q)SAR**

Los Reglamentos REACH y CLP hacen referencia a los (Q)SAR como metodologías que se deben tener en cuenta a la hora de emplear la ponderación de las pruebas y el juicio experto para obtener conclusiones sobre las propiedades peligrosas cuando no se disponga de datos válidos procedentes de ensayos. El documento de orientación de la ECHA R.6.1 (2008) trata sobre el uso reglamentario de los QSAR basado en la experiencia, y aborda el uso para la evaluación del riesgo (R.6.1.4.1), la clasificación y etiquetado (R.6.1.4.2) y la valoración PBT (mPmB) (R.6.1.4.3). El uso de QSAR en la clasificación de la UE se ilustra mediante el uso de valores predichos de log Kow en la clasificación de peligro acuático a largo plazo (bioacumulación). En el capítulo R.6.1.4.2 de la ECHA también se indica que *«cuando no se disponga de datos de ensayo válidos sobre el predictor preferido de bioacumulación (FBC en peces), el valor de FBC puede calcularse utilizando un análisis QSAR o utilizando una regla de decisión basada en el valor (experimental o calculado) de log Kow, siempre que el QSAR se considere válido para la sustancia química en cuestión»*.

Además, los datos obtenidos del uso de métodos sin ensayos pueden utilizarse directamente para obtener la clasificación proporcionada en la sección 4.1.1.2.2 del anexo I del Reglamento CLP. Esto ya era posible en la legislación anterior en virtud de la sección 1.6.1 del anexo VI de la Directiva 67/548/CEE que establece que los datos requeridos para clasificación y etiquetado pueden obtenerse de diversas fuentes, como de los resultados de relaciones entre estructura y actividad validadas.

Esto se ha visto reflejado en las directrices de la OCDE (2007) específicamente para la clasificación de peligro acuático a largo plazo (bioacumulación) donde, en ausencia de un valor de log Kow medido y del FBC experimental en peces, las predicciones de QSAR para log Kow pueden calcularse mediante un QSAR válido (véase la sección II.4.2.1 sobre QSAR).

En general, el uso de un FBC experimental da lugar a una clasificación menos conservadora, en comparación con el uso de únicamente log P para evaluar la bioacumulación (OCDE, 2007). Esto no es sorprendente, puesto que muchos compuestos orgánicos se biotransforman en los peces, y esto queda reflejado en modelos Q(S)AR como la versión más reciente del modelo de Arnot-Gobas y el modelo OASIS de FBC, que también tiene en cuenta los procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) que tienen lugar en los organismos vivos, así como otros factores atenuantes relacionados (tamaño molecular, solubilidad en agua, ionización, etc.).

En cuanto al uso de los análisis (Q)SAR, el anexo XI de REACH incluye el texto siguiente:

*Los resultados obtenidos de modelos válidos de relación cualitativa o cuantitativa estructura-actividad [(Q)SAR] podrán indicar la presencia o la ausencia de una determinada propiedad peligrosa. Podrán utilizarse los resultados de (Q)SAR en lugar de ensayos cuando se cumplan las siguientes condiciones:*

- *que los resultados se obtengan a partir de un modelo de (Q)SAR cuya validez científica se haya establecido;*
- *que la sustancia esté incluida en el ámbito de aplicabilidad del modelo de (Q)SAR;*
- *que los resultados sean adecuados a efectos de la clasificación y etiquetado o de evaluación del riesgo;*
- *que se aporte documentación adecuada y fiable del método aplicado.*

Esta redacción hace énfasis en el principio de que puede utilizarse la información obtenida mediante los (Q)SAR en lugar de los datos experimentales, siempre que se cumplan ciertas condiciones. Para establecer la validez científica, el modelo de QSAR debe satisfacer los requisitos de la OCDE:

- un parámetro definido;
- un algoritmo inequívoco;
- un ámbito de aplicación definido;
- medidas adecuadas para valorar la solidez y la predictibilidad;
- una interpretación mecánica, si es posible.

Para garantizar la transparencia, el parámetro debe estar claramente definido dado que para un parámetro concreto puede haber disponibles varios protocolos experimentales distintos para crear el modelo. En el documento de orientación de la ECHA, tabla R.7.8-1, se proporcionan aspectos específicos de toxicidad de los criterios de validación de la OCDE. A modo de ejemplo, aquí se asume un parámetro claramente definido si el modelo de QSAR se basa en datos experimentales con a) un único parámetro biológico medido (p. ej., la mortalidad de una especie de pez específica), b) condiciones de exposición comparables (p. ej., duración de la exposición, misma edad de los organismos del ensayo) y c) un único parámetro obtenido estadísticamente (p. ej., CL50).

Para comprobar si la predicción para la sustancia química en cuestión será lo suficientemente fiable, debe definirse el ámbito de aplicabilidad del modelo de (Q)SAR.

En resumen: la evaluación de la fiabilidad de un resultado sin ensayos incluye dos pasos:

1. evaluación de la validez del modelo o sistema experto;
2. evaluación de la fiabilidad del resultado de una predicción.

Ambas evaluaciones deben comunicarse de forma detallada. En las secciones R6.1.9 y R.6.1.10 del Documento de orientación de la ECHA se proporcionan, respectivamente, las plantillas, los denominados formatos de comunicación del modelo de QSAR (QMRF) y los formatos de comunicación de predicción de QSAR (QPRF).

Según el capítulo R.6.1 del Documento de orientación de la ECHA: «*En una situación ideal, los resultados de (Q)SAR pueden utilizarse por sí mismos con fines normativos si se consideran pertinentes, fiables y adecuados para este propósito, y si se documentan de modo adecuado. En la práctica puede haber incertidumbre en uno o varios de estos aspectos, pero esto no impide el uso de la estimación de (Q)SAR en el contexto de un enfoque de ponderación de las pruebas».*

Se pueden emplear conjuntamente un enfoque de categorías/análogos y los modelos de QSAR para el mismo parámetro, donde el QSAR podría permitir la identificación de la estructura y del modo de acción, y la identificación de una sustancia análoga podría fundamentar el enfoque.

Para el uso de los modelos de QSAR en la evaluación de los constituyentes de las UVCB y las sustancias multiconstituyentes, se aplican los mismos principios que para el uso de los QSAR en la evaluación de las sustancias monoconstituyentes.

Se ha desarrollado una amplia variedad de herramientas informáticas comerciales y de acceso público adecuadas para el desarrollo y la aplicación de los modelos de (Q)SAR. A continuación, se proporciona una lista indicativa de las herramientas más relevantes para las evaluaciones ambientales.

### **Ejemplos de herramientas:**

Acceso público (gratuita):

- La Caja de herramientas de la OCDE puede utilizarse para apoyar la predicción de los parámetros fisicoquímicos o (eco)toxicológicos o para hacer una agrupación para la extrapolación. Hay varios documentos de orientación disponibles en <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm>, incluido uno específico sobre las estrategias de agrupación de sustancias químicas para corregir las deficiencias de información y para valorar los parámetros de toxicidad acuática aguda (OCDE, 2013);
- Toxicity Estimation Software Tool (TEST) (ecotoxicidad aguda, FBC), disponible en <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>;
- VEGA/Caesar (ecotoxicidad, FCB), disponible en <http://www.vega-qsar.eu/>;
- EPIsuite (toxicidad acuática basada en ECOSAR, FBC utilizando BCFBAF, biodegradación utilizando BIOWIN, propiedades fisicoquímicas), disponible en <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>.

### Herramientas disponibles en el mercado (a la venta) <sup>21</sup>:

- CATALOGIC (biodegradación, FCB, toxicidad acuática), comercializada por OASIS–LMC (<http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity.aspx>);
- iSafeRat (físicoquímica, toxicidad acuática), comercializada por Kreatis (<http://www.kreatis.eu/en/qsars-products-services.php?endpoint=0>);

Cabe señalar que CATALOGIC e iSafeRat tienen un submódulo que permite obtener, respectivamente, la biodegradación de una mezcla, y la toxicidad acuática de una mezcla.

En el capítulo R.10 del Documento de orientación de la ECHA se ofrecen ejemplos de modelos de QSAR y un resumen de los programas para predecir la toxicidad acuática. Existen varios modelos de toxicidad acuática aguda. Sin embargo, actualmente son poco frecuentes los modelos de QSAR disponibles para la toxicidad crónica, por lo que raramente habrá resultados fiables disponibles de QSAR (R.7.8.5.3, nota al pie 9, de la ECHA). Los modelos desarrollados para predecir la biodegradación se especifican en el Documento de orientación de la ECHA, sección R.7.9.3.1. Los resultados combinados de los tres modelos de estimación de acceso público, BIOWIN 2, 6 y 3 en el paquete de EPI, forman parte de los criterios de cribado de PBT para identificar de forma preliminar las sustancias que tienen potencial de persistencia (véase también la tabla 9, sección II.5.1.). Los modelos de QSAR para FBC se analizan en el Documento de orientación de la ECHA, sección R.7.10.3.2.

También puede obtenerse información adicional sobre los modelos de QSAR disponibles en el informe de ECETOC «(Q)SAR: Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications». Technical Report No. 89. p 164 (2003).

Un elemento clave para valorar la fiabilidad de una predicción de QSAR es si la sustancia química se encuentra o no dentro del ámbito de la aplicabilidad (espacio predictivo) del modelo. La importancia de este aspecto se ilustra en un estudio reciente sobre la evaluación de la persistencia de los sesquiterpenos cíclicos (Jenner et al, 2011). Se predijo la biodegradación de 11 sesquiterpenos utilizando BIOWIN, BioHCwin y CATALOGIC, y se realizó una comparación con los resultados experimentales.

A modo de ejemplo, en la tabla 7 se resumen los resultados de los modelos BIOWIN 2 y CATALOGIC BOD Kinetic 301F. La comparación de las predicciones de biodegradación a través de BIOWIN 2 y los resultados medidos revelan que BIOWIN 2 es un mal predictor de la biodegradabilidad de los sesquiterpenos. Por el contrario, CATALOGIC 301F es capaz de predecir los resultados correctamente en 10 de las 11 sustancias. Esto tiene que ver probablemente con el hecho de que el conjunto de formación de CATALOGIC 301F contiene un mayor número de sustancias con estructuras semejantes.

---

<sup>21</sup> La siguiente información se basa en datos disponibles para los autores del presente documento de orientación en el momento de su redacción. Es posible que haya otras herramientas disponibles en el mercado.

**Tabla 7: Ejemplos de ámbitos de aplicabilidad**

Sesquiterpeno	Predicciones de modelo no lineal BOWIN v4.10 BOWIN 2#	CATALOGIC v5.10.8 Modelo BOD kinetic 301F			Resultado experimental de OCDE 301F % DBO (28 d)	Convergencia de la predicción de OASIS y la biodegradación medida
		Ámbito estructural	Ámbito metabólico	Predicho % DBO (28 d)		
$\alpha$ -Bisabolol	0,13 (no RB)	DENTRO	DENTRO	70 (RB)	73 (RB)	SÍ
$\alpha$ -cedreno	0,03 (no RB)	DENTRO	DENTRO	66 (RB)	78 (RB)	SÍ
Cedrol	0,01 (no RB)	DENTRO	DENTRO	72 (RB)	88 (RB)	SÍ
$\alpha$ -humuleno	0,17 (no RB)	FUERA	DENTRO	60 (RB)	64 (RB)	SÍ
(-)-Thujopseno	0,01 (no RB)	FUERA	DENTRO	57 (no RB)	36 (no RB)	SÍ
$\alpha$ -cadineno	0,53 (no RB)	FUERA	FUERA	16 (no RB)	50 (no RB)	SÍ*
$\alpha$ -gurjuneno	0,17 (no RB)	FUERA	FUERA	0 (no RB)	43 (no RB)	SÍ*
Longifoleno	0,03 (no RB)	FUERA	FUERA	0 (no RB)	50 (no RB)	SÍ*
Himachalenos	0,17 (no RB)	FUERA	FUERA	8 (no RB)	38 (no RB)	SÍ*
Germacreno D	0,53 (no RB)	FUERA	FUERA	43 (no RB)	19 (no RB)	SÍ*
$\beta$ -Cariofileno	0,17 (no RB)	FUERA	FUERA	42 (no RB)	70 (RB)	NO

# de Jenner et al, 2011

**RB:** Rápidamente biodegradable de acuerdo con los criterios del OCDE 301.

\*Este análisis también ilustra el hecho de que el modelo, incluso si las estructuras están fuera del ámbito de aplicabilidad estructural o metabólico, parece que las predicciones de no RB se apoyan en los resultados medidos. Sin embargo, habrá casos (p. ej.,  $\beta$ -cariofileno) en los que los resultados experimentales refutarían las predicciones.

En el caso de los modelos BOWIN, el ámbito estructural puede determinarse de forma manual comprobando si la sustancia química contiene subestructuras desconocidas para el modelo. BOWIN 2 únicamente contiene un fragmento utilizado en la predicción de los sesquiterpenos estudiados, lo que significa que para algunos sesquiterpenos únicamente se utilizó el peso molecular en la predicción, mientras que para otros se utilizaron como máximo 3 de los 15 átomos de carbono de sesquiterpeno incluidos en las estimaciones de biodegradabilidad. En resumen, el ámbito de BOWIN 2 es inadecuado para los sesquiterpenos.

El  $\alpha$ -bisabolol, el  $\alpha$ -cedreno, y el cedrol pertenecen a todos los constituyentes del ámbito de aplicabilidad del modelo CATALOGIC 301F. Para estas tres sustancias, el porcentaje predicho de biodegradación es muy cercano a los valores observados (nota: los criterios de validez del ensayo de rápida biodegradación OCDE 301 para la diferencia entre réplicas es <20 %). Tal como se esperaba, se observan grandes diferencias para los sesquiterpenos que se encontraban fuera del ámbito del modelo. Esto indica claramente que la sustancia química en cuestión debe encontrarse dentro del ámbito de aplicabilidad de un modelo de QSAR para que el resultado de la predicción sea fiable.

#### II.4.2.2. Extrapolación

El anexo XI de REACH ofrece la posibilidad de evaluar sustancias químicas agrupándolas en categorías, en vez de evaluar cada sustancia química de forma individual. Las técnicas utilizadas para agrupar sustancias químicas se denominan enfoque de categorías o enfoque de análogos, mientras que la extrapolación es la técnica utilizada para corregir las deficiencias de información con arreglo a REACH. Se utiliza un enfoque de análogos para un número limitado de sustancias químicas cuando las tendencias en las propiedades no son evidentes,

mientras que el enfoque de categorías se refiere al uso de la extrapolación entre varias sustancias que poseen semejanzas estructurales. Las semejanzas pueden basarse en lo siguiente: grupo funcional común (p. ej., aldehído, epóxido, éster, ion metálico específico); constituyentes o clases químicas comunes, números de intervalo de carbono semejantes (lo que frecuentemente sucede con las UVCB); un cambio incremental y constante en la categoría (p. ej., una categoría de longitud de cadena), generalmente observado en las propiedades fisicoquímicas, p. ej., intervalo de ebullición; la probabilidad de que existan precursores o productos de descomposición comunes, mediante procesos físicos o biológicos, que den lugar a sustancias químicas estructuralmente semejantes (p. ej., el enfoque de la ruta metabólica para examinar sustancias químicas relacionadas, como ácidos/ésteres/sales).

La semejanza estructural entre las sustancias de origen y de destino es una condición necesaria, pero no suficiente. Para el uso de la extrapolación debe proporcionarse una hipótesis de extrapolación, así como una justificación científica exhaustiva y una documentación completa. La información debe proporcionarse de forma estructurada, reconociendo los puntos fuertes de la extrapolación e identificando las posibles limitaciones. Para ello, dado que la extrapolación y la agrupación son enfoques alternativos muy comunes para corregir las deficiencias de información de conformidad con REACH, la ECHA ha desarrollado una herramienta interna para el examen sistemático de predicciones basado en la extrapolación: el Marco de valoración de extrapolación (RAAF), que se publicó en 2015. El RAAF es un marco para una valoración coherente y estructurada de enfoques de agrupación y extrapolación según REACH para sustancias monoconstituyentes, mientras que las especificaciones relativas a las sustancias multiconstituyentes y las UVCB siguen en desarrollo. El capítulo R.6 de la ECHA (2008) proporciona orientación sobre la agrupación de sustancias químicas, mientras que en 2012, la ECHA publicó la Guía práctica 6: Cómo comunicar la extrapolación y las categorías (ECHA, 2012).

La extrapolación implica el uso de información relevante procedente de sustancias análogas (la información de «origen») para predecir propiedades de las sustancias de «destino» consideradas.

Dado que las NCS son una mezcla de constituyentes, se les puede aplicar potencialmente la extrapolación al nivel de los constituyentes de una NCS o al de la propia NCS. Esto es factible para las sustancias bien definidas (las monoconstituyentes o las multiconstituyentes). Sin embargo, para las sustancias del tipo UVCB, dado que las sustancias de origen y de destino deben identificarse sin ambigüedad, la aplicabilidad de la extrapolación para las NCS es menos obvia.

#### **II.4.2.2.1. Enfoque de constituyentes**

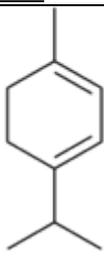
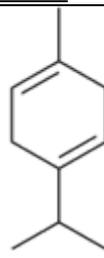
El RAAF para monoconstituyentes (2015) describe los principios en los que se basa la extrapolación, por lo que se espera que al seguir estas indicaciones aumente su aceptabilidad. En la valoración se incluyen los siguientes pasos:

- (i) Valoración preparatoria: las condiciones previas que deben cumplirse tienen que ver con a) la identidad de la sustancia registrada (o constituyente), que deberá ser inequívoca para la sustancia de origen y de destino, y b) la documentación de la extrapolación, que deberá contener una justificación exhaustiva, que permita una valoración científica.

- (ii) Descripción y selección de escenarios, por los cuales deberá distinguirse el enfoque de análogos o de categorías. A continuación, se identifica la base de la hipótesis de la extrapolación para determinar el escenario correcto. La hipótesis puede basarse en la premisa de que las sustancias de origen y de destino se someten a una (bio)transformación que da lugar a compuestos comunes, o que distintos compuestos tienen el mismo tipo de efectos.
- (iii) Durante la valoración científica, se evalúan la adecuación y la solidez científica de la información proporcionada en el expediente. Son posibles varias opciones de valoración: aceptabilidad del enfoque conforme a una confianza elevada/media/simplemente suficiente; no aceptable en el formato actual, o no aceptable.

**Ejemplo: Extrapolación para la toxicidad acuática, por la que el alfa-terpineno es la sustancia de destino y el gamma-terpineno es la sustancia de origen**

- (i) Evaluación previa: Identidad y documentación de la sustancia

IDENTIDAD DE LA SUSTANCIA	SUSTANCIA DE DESTINO	SUSTANCIA DE ORIGEN
	alfa-terpineno	gamma-terpineno
	1-isopropil-4-metil-1,3-ciclohexadieno	4-metil-1-(1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno
	CAS <u>99-86-5</u>	CAS <u>99-86-4</u>
		
PM	136,24 C10H16	136,24 C10H16
SMILES	CC1=CC=C(C(C)C)CC1	CC1=CCC(C(C)C)=CC1
	<u>Predicciones similares</u>	
Pv (mm Hg, 25 °C)	1,66	
Log P	4,75 KOWIN v1.67 4,25 (Coincidencia base de datos exper. Ref: Griffin, S. et al (1999))	
Solubilidad en agua (mg/L)	5,915 WSKOW v1.41	
Toxicidad acuática medida	<b>sin efecto al límite de solubilidad</b>	sin efecto al límite de solubilidad en el ensayo de toxicidad aguda en <i>dafnias</i> (base de datos RIFM, Symrise 2000)

- (ii) Descripción del escenario

La extrapolación de la toxicidad a corto plazo en invertebrados acuáticos viene apoyada por el enfoque de análogos, por el cual se utiliza una única sustancia de origen, el **gamma-terpineno**, para proporcionar información sobre una única sustancia de destino, el **alfa-terpineno**.

La extrapolación entre el alfa-terpineno y el gamma-terpineno se basa en la hipótesis de que la sustancia química de destino (alfa-terpineno) tendrá un perfil ecotoxicológico similar al gamma-

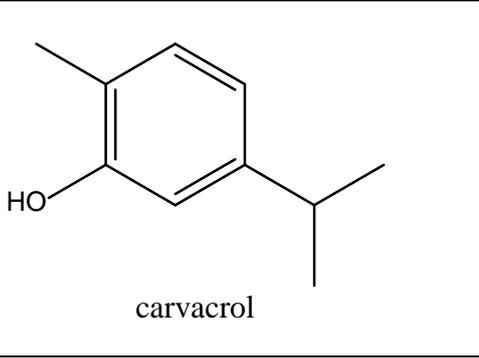
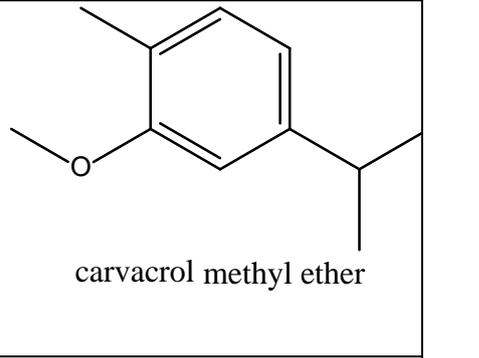
terpineno (la sustancia química de origen). Esto se debe a que tienen una estructura similar, la misma estructura hidrocarbonada, los mismos grupos en la misma posición, el mismo ciclo C6 y el mismo número de dobles enlaces. La única diferencia es que un doble enlace se encuentra en una posición distinta. No se considera que esto afecte a la toxicidad acuática.

Los datos medidos de ecotoxicidad para la sustancia de origen (el gamma-terpineno) revelan que no hay ningún efecto a cuanto a la solubilidad. Dado que se prevé que las propiedades fisicoquímicas de las sustancias de origen y destino son semejantes, es razonable suponer que la ausencia de efectos en la solubilidad del alfa-terpineno sea muy probable.

La falta de datos sobre toxicidad a largo plazo en invertebrados acuáticos para el alfa-terpineno puede suponerse como «sin efecto al límite de solubilidad».

### Ejemplo: Extrapolación para la biodegradabilidad, por la que el carvacrol es la sustancia de destino y el carvacrol metil éter es la sustancia de origen

(i) Evaluación previa: Identidad y documentación de la sustancia

	SUSTANCIA DE ORIGEN	SUSTANCIA DE DESTINO
IDENTIDAD DE LA SUSTANCIA	<b>carvacrol</b> <b>5-isopropil-2-metilfenol</b>	<b>carvacrol metil éter</b> <b>5-isopropil-2-metilfenol - metoximetano (1:1)</b>
	CAS nº499-75-2	CAS nº6379-73-3
	 carvacrol	 carvacrol methyl ether
SMILES	<chem>Cc1ccc(cc1O)C(C)C</chem>	<chem>CC(C1=CC=C(C)C(OC)=C1)C</chem>
PM	150,218	164,244
Pv	0,0232 MPBPWIN v1.42	0,00476 MPBPWIN v1.42
WS (mg/L)	301,1 WSKOW v1.41 920,37 a partir de fragmentos 1250 (Coincidencia base de datos exper. Ref: YALKOWSKY y DANNENFELSER (1992))	84,26 WSKOW v1.41 301,17 a partir de fragmentos
Log P	3,52 KOWIN v1.67 3,49 (Coincidencia base de datos exper. Ref: Griffin, S. et al (1999))	4,06 KOWIN v1.67
Biodegradabilidad OASIS Catalogic v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16	82 % predicho (el 84 % de los fragmentos centrados en el átomo se predicen correctamente)	84 % predicho (el 86 % de los fragmentos centrados en el átomo se predicen correctamente)
BIOWIN v4.10	BIOWIN 1: 0,9012 BIOWIN 2: 0,9497	BIOWIN 1: 0,9492 BIOWIN 2: 0,9650
Biodegradabilidad medida	87 % después de 28 días (301F, periodo de observación de 10 días completado) (Givaudan, 2010)	Los datos medidos de biodegradabilidad sobre análogos apoyan las predicciones

		de que el <b>carvacrol metil éter es rápidamente biodegradable</b>
--	--	--

(ii) Descripción del escenario

La extrapolación del parámetro de la biodegradación viene apoyado por el enfoque de análogos, por el cual una sola sustancia de origen, el **carvacrol**, se utiliza para proporcionar información sobre una única sustancia de destino, el **carvacrol metil éter**.

La sustancia química de destino (carvacrol metil éter) y la sustancia química de origen (carvacrol) comparten semejanzas estructurales comunes. Ambos tendrán un esqueleto hidrocarbonado similar, el mismo ciclo C6, los mismos grupos (metilo e isopropilo) en la misma posición, con el mismo número y posición de dobles enlaces. La única diferencia es que una de las funciones (en la misma posición) es un alcohol en la sustancia de origen y un grupo metoxi en la de destino (carvacrol metil éter).

Las propiedades fisicoquímicas para los parámetros relevantes difieren ligeramente y se deben a la presencia de un metilo adicional, que aumenta el log P en 0,5 unidades logarítmicas y reduce la solubilidad en agua. Tal reducción de la solubilidad no afectará a la biodisponibilidad a las bacterias. La extrapolación entre carvacrol y carvacrol metil éter se basa en la hipótesis de que la sustancia química de destino (carvacrol metil éter) tendrá un perfil de biodegradación similar al carvacrol (la sustancia química de origen). En el apéndice 6 se describen las rutas de biodegradación predichas mediante CATALOGIC modelo 301F.

Los resultados proceden de un ensayo de rápida biodegradabilidad (OCDE 301 F) sobre la sustancia de origen (carvacrol), donde se observó un 87 % de biodegradación después de 28 días y se cumplieron los criterios del periodo de observación de 10 días. Por consiguiente, puede concluirse que la sustancia de destino (carvacrol metil éter) también es rápidamente biodegradable. Esta conclusión también se apoya en el resultado de dos modelos distintos de biodegradación (BIOWIN y CATALOGIC), que convergen al predecir que ambas sustancias se degradan en > 60 % después de 28 días (véase la tabla 7).

#### II.4.2.2.2. Enfoque de la sustancia completa

El uso de la extrapolación para la propia NCS (aún más para las UVCB tipo 3) es muy pertinente, dado que el origen botánico, el proceso de fabricación, etc. son factores que influyen en su composición química y claramente no resulta práctico someter a ensayo todos los lotes individuales producidos. La extrapolación debe ser aplicable a NCS de composiciones semejantes. Sin embargo, el fundamento de aplicar la extrapolación (identificación sin ambigüedad de las sustancias de origen y destino) se contradice con la naturaleza de las propias NCS que tienen composición variable.

Tal como se ha señalado, las directrices de EFEO/IFRA sobre la identificación de sustancias y la equiparación de sustancias complejas naturales con arreglo a REACH y CLP (2015) reconocen que no hay una definición para «composición semejante» y proponen utilizar la definición de «mezcla semejante» de US ATSDR: «mezclas que tienen las mismas sustancias químicas pero en proporciones ligeramente distintas o que tienen la mayoría de las sustancias químicas en común, pero no todas, y en proporciones muy semejantes». En tales casos, puede estar justificada la extrapolación de los resultados del ensayo y la clasificación.

El siguiente ejemplo hipotético muestra que, en principio, debería ser posible extrapolar el resultado genérico sobre una NCS, siempre que los constituyentes principales sean los mismos y su presencia en la NCS estén dentro de un intervalo adecuado (p. ej., 20-30 %). Queda claro que aceptar una variabilidad dentro de un intervalo no es algo obvio, y que no puede aplicarse una regla simple, sino que deberán evaluarse la composición general y la naturaleza de los constituyentes principales caso por caso.

**Tabla 8: Ejemplo de extrapolación**

		<b>NCS ORIGEN</b>	<b>NCS DESTINO</b>
		Aceite esencial de tomillo (timol), tipo español <i>Thymus spp</i>	Otro tipo de aceite de tomillo, <i>Thymus</i>
<b>Constituyentes</b>	<b>Nº CAS</b>	<b>% mín. - % máx.</b>	<b>intervalos aceptables</b>
timol	<u>89-83-8</u>	37-55	20-70
para-cimeno	99-87-6	14-28	10-30
gamma-terpineno	99-85-4	4-11	Trazas-20
linalol	78-70-6	3-6,5	Ninguno
carvacrol	<u>499-75-2</u>	0,50-5,5	Trazas-10
mircenol	123-35-3	1-2,8	Trazas-5
alfa-terpineno	99-86-5	0,9-2,6	Trazas-5
alfa-pineno	80-56-8	0,5-2,5	Trazas-5
terpineno-1- ol-4	562-74-3	0,1-2,5	Trazas-5
beta-cariofileno	87-44-5	0,50-2,00	Trazas-5
carvacrol metil éter	6379-73-3	0,10-1,50	Trazas-5
α-thujeno	<u>2867-05-2</u>	0,2-1,50	Trazas-5
trans-sabineno hidrato	15537-55-0	Trazas-0,5	Trazas-5

Ejemplos de herramientas para la extrapolación:

- Base de datos RIFM, disponible en <http://www.rifm.org/rifm-science-database.php>;
- Caja de herramientas de la OCDE, disponible en <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm>;
- Sistema quimioinformático LRI AMBI, disponible en <http://ambit.sourceforge.net>.

Puede encontrar información útil adicional sobre cómo aplicar la extrapolación en el informe técnico de ECETOC «Category approaches, read-across, (Q)SAR», Technical Report No. 116 (2012).

**Observaciones finales**

La extrapolación es una técnica muy eficaz para corregir las deficiencias de información sobre NCS, especialmente aplicable a los constituyentes individuales. Es menos obvia en la

extrapolación entre varias NCS en las que, por definición, la composición y los intervalos de cada constituyente son variables. Por tanto, se requiere precaución y debe proporcionarse documentación suficiente para aumentar su aceptabilidad.

## II.5. Valoración de la persistencia, bioacumulación y toxicidad (PBT)

### II.5.1. Requisitos generales

Tal como se menciona en la sección I.3.2., hay tres líneas de pruebas utilizadas para identificar las PBT: persistencia (P), bioacumulación (B) y toxicidad (T). Los criterios de cribado y valoración de las propiedades PBT especificados en el anexo XIII de REACH se reproducen en el apéndice 3 del presente documento y se resumen de nuevo en la tabla 9. La revisión del anexo XIII del Reglamento (UE) n.º 253/2011 permite el uso de información adicional siempre que puedan demostrarse de modo razonable su idoneidad y su fiabilidad. Se incluye el uso de (Q)SAR válidos, datos in vitro, información procedente de estudios con mamíferos, etc.

**Tabla 9: Criterios para la categorización de compuestos como PBT según REACH**

	Persistencia (P)					Bioacumulación (B)	Toxicidad (T)
Criterios de cribado	Modelo BOWIN	2	3	6	Resultado: BOWIN 2 y 3 <b>o bien</b> BOWIN 2 y 6	log Kow > 4,5	CL50, CE50 o CEr50 aguda ≤ 0,1 mg/L
	Potencial	<0,5	<2,2	<0,5			
	Límite	<0,5	<2,7	<0,5			
Criterios definitivos (Persistencia, vida media en días)	Agua dulce: t½ >40 (mP >60) Agua marina: t½ >60 Sedimentos marinos: t½ >180 Sedimentos de agua dulce: t½ >120 (mP >180) Suelo: t½ >120 (mP >180)					FCB >2 000 en especies acuáticas  (mB >5 000)	Medio ambiente: NOEC crónica <0,01 mg/L  Salud humana: Carcinógeno Cat.1A/B, Mutágeno Cat. 1A/B, Tóxico para la reproducción Cat. 1A, 1B o 2, u otra prueba de toxicidad

### II.5.2. Primera etapa: Cribado

La información del cribado implica el uso de datos fácilmente disponibles, que suele ser información procedente de los parámetros de los anexos VII y VIII, y que puede utilizarse para indicar si la sustancia puede tener o no propiedades PBT o mPmB y si se necesita información adicional para concluir con certeza si se cumplen o no los criterios de PBT/mPmB.

Para las NCS y sus constituyentes, es probable que únicamente se disponga de los datos de cribado. Esta información es normalmente sobre fácil biodegradabilidad (P), log Kow (B) y toxicidad acuática aguda (T). Cabe señalar que obtener datos que se ajusten numéricamente a los criterios del anexo XIII (es decir, valores de vida media de la degradación o los valores de

FBC) con frecuencia no es posible para las propias NCS debido a que su naturaleza compleja no permite la realización de los ensayos correspondientes.

Asimismo, en este nivel de estudio preliminar, también constituye una opción generar nueva información a través de métodos sin ensayos (predicciones válidas de (Q)SAR, extrapolación de los constituyentes pertinentes o las estructuras representativas de los bloques en cuestión (para obtener más detalles, véase la sección II.4.2.).

#### **II.5.2.1. Persistencia**

Aunque la valoración PBT de las mezclas debe tener en cuenta la información de constituyentes individuales o bloques de constituyentes, puede ser adecuado utilizar datos de ensayo para las propias NCS. El primer paso en las estrategias propuestas para la valoración P de las sustancias UVCB (R.11.4.2.2, ECHA 2014b y JRC 2014) es que si la UVCB consta de estructuras análogas y se demuestra que satisface los estrictos criterios de ensayos de rápida degradación definitivos (>60 % en 28 días), puede concluirse que no se espera que sean persistentes los constituyentes subyacentes que contienen las sustancias complejas. Pueden utilizarse también ensayos mejorados de rápida biodegradación (p. ej., prolongados hasta 60 días) y ensayos especificados sobre biodegradabilidad inherente para concluir que una sustancia es no persistente (R.7.9.4.1 ECHA 2014a; tabla R.11-4 ECHA 2014b). Por tanto, si una NCS se somete a un ensayo de rápida degradación o a un ensayo de rápida degradación mejorado, y consta de constituyentes que se espera tengan un potencial de biodegradación similar, puede concluirse que todos los constituyentes subyacentes (y, por tanto, la propia NCS) no son P o mP. Asimismo, esto significa que la sustancia no satisface los criterios de PBT o mPmB.

Para estructuras no homólogas, el juicio deberá hacerse caso por caso en función de la composición relativa y de la degradabilidad esperada de sus componentes individuales.

La sección II.4.2. ofrece ejemplos sobre cómo puede utilizarse una combinación de métodos sin ensayos y datos para valorar la persistencia de las NCS.

#### **II.5.2.2. Bioacumulación**

La valoración de primer nivel de la bioacumulación puede incluir una técnica de medición del log Kow de las sustancias multiconstituyentes, como la HPLC (OCDE 117). Si todos los picos del cromatograma de la HPLC tienen un log Kow <4,5, puede concluirse que los constituyentes subyacentes incluidos en la NCS no son B o mB, y que estos constituyentes (y, por tanto, la propia NCS) no satisfacen los criterios de PBT o de mPmB. De forma alternativa puede utilizarse el log Kow para constituyentes individuales conocidos (medido o estimado utilizando modelos de QSAR). En este nivel, también es una opción obtener nueva información a través de predicciones válidas de (Q)SAR para los constituyentes o las estructuras representativas relevantes para los bloques en cuestión. Para la bioacumulación, los modelos específicos de valoración disponibles incluyen BCFBAF con el conjunto de modelos EPISuite, y los modelos BCF Baseline de CATALOGIC.

### **II.5.2.3. Toxicidad**

Hay datos de toxicidad acuática a corto plazo para un número significativo de constituyentes que forman parte de las NCS, dado que muchos de ellos se utilizan como sustancias de fragancia. No existen ejemplos en los que la C(L)E50 sea  $< 0,01$  mg/L (el criterio de cribado T de REACH para que una sustancia se considere definitivamente T) y muy pocos con un valor de  $< 0,1$  mg/L (criterio de cribado para que se considere potencialmente T). Por tanto, en general no se espera que los constituyentes de las NCS satisfagan los criterios T de toxicidad acuática. No obstante, para los constituyentes o bloques de constituyentes que se hayan cribado como potencialmente P y B, puede que se necesite información adicional sobre la toxicidad para completar una valoración de PBT.

Si faltan datos sobre los constituyentes, los datos de toxicidad acuática obtenidos utilizando el procedimiento WAF (véase la sección II.4.1.2.1.) podrían también ser adecuados para analizar la propiedad T dentro de una valoración PBT.

La sección II.4.2. ofrece ejemplos sobre cómo puede utilizarse una combinación de métodos sin ensayos y datos para valorar la toxicidad de las NCS.

### **II.5.3. Metodología de segundo nivel**

Cuando una sustancia se considera potencialmente PBT/mPmB según los criterios de cribado, se requiere una valoración de segundo nivel. La valoración de segundo nivel consiste en obtener información nueva para los constituyentes pertinentes, las estructuras representativas de los bloques en cuestión o para la sustancia completa.

#### **II.5.3.1. Persistencia**

En relación con las NCS, hay un estudio reciente sobre la evaluación de la persistencia de los sesquiterpenos cíclicos (Jenner et al, 2011). La mayor parte de los sesquiterpenos tienen un  $\log Kow > 4,5$  y se identifican como potencialmente bioacumulables según los criterios de cribado de REACH. Por tanto, la información sobre su biodegradabilidad es importante para la valoración PBT/mPmB de los aceites esenciales. Se seleccionaron once sesquiterpenos cíclicos que habitualmente se encuentran en los aceites esenciales procedentes de diez familias distintas caracterizadas por sus esqueletos de carbono. Se observó que los modelos de (Q)SAR existentes eran de uso limitado debido a que la mayor parte de los sesquiterpenos se encontraban fuera del ámbito estructural de los modelos. Asimismo, los esqueletos de carbono de los sesquiterpenos contienen fragmentos estructurales, como los átomos de carbono cuaternarios y los sistemas de anillos fusionados o unidos, que normalmente se asocian a una baja biodegradabilidad. Sin embargo, los resultados experimentales de este artículo demostraron que se produce la degradación de una serie de sesquiterpenos estructuralmente diversos, lo que sugiere que en la naturaleza existe una gran comunidad microbiana que degrada los terpenos.

#### **II.5.3.2. Bioacumulación**

La revisión del anexo XIII ofrece un enfoque de ponderación de las pruebas para la valoración de la bioacumulación que puede incluir ensayos sin animales. Además del estudio preliminar basado en los valores de  $\log Kow$  y de la disponibilidad de la extrapolación para constituyentes individuales o bloques de constituyentes, estos métodos pueden incluir el uso de modelos de (Q)SAR, datos *in vitro* sobre la bioacumulación acuática, métodos *in vitro* como el S9 en hígado

de peces y ensayos primarios en hepatocitos, y procedimientos de extracción biomiméticos (p. ej., SPME, SPMD).

Por último, si se requiere una conclusión definitiva para constituyentes específicos, puede que sea necesario considerar un ensayo conforme a la directriz 305 de la OCDE.

### **II.5.3.3. Toxicidad**

La cantidad de datos disponibles sobre la toxicidad crónica es menor, pero, hasta donde sabemos, ninguna sustancia de fragancia conocida ha satisfecho el criterio de toxicidad acuática definitivo de una NOEC a largo plazo o  $CE_{10} < 0,01$  mg/L. Por tanto, se espera que la gran mayoría de constituyentes de una NCS no cumplan el criterio de toxicidad acuática en una valoración de PBT. Deben revisarse también otras pruebas de toxicidad crónica (p. ej., STOT repe. 1 o STOT repe. 2 con arreglo al Reglamento CLP) y pruebas de toxicidad CMR (véase información más detallada sobre el proceso de valoración PBT/mPmB en el apéndice 3).

Una vez más, cuando las conclusiones basadas en resultados procedentes del enfoque de la sustancia completa indican que son «no PBT», la valoración deberá incluir una justificación sólida que explique por qué todos los constituyentes son suficientemente semejantes como para apoyar dicha conclusión.

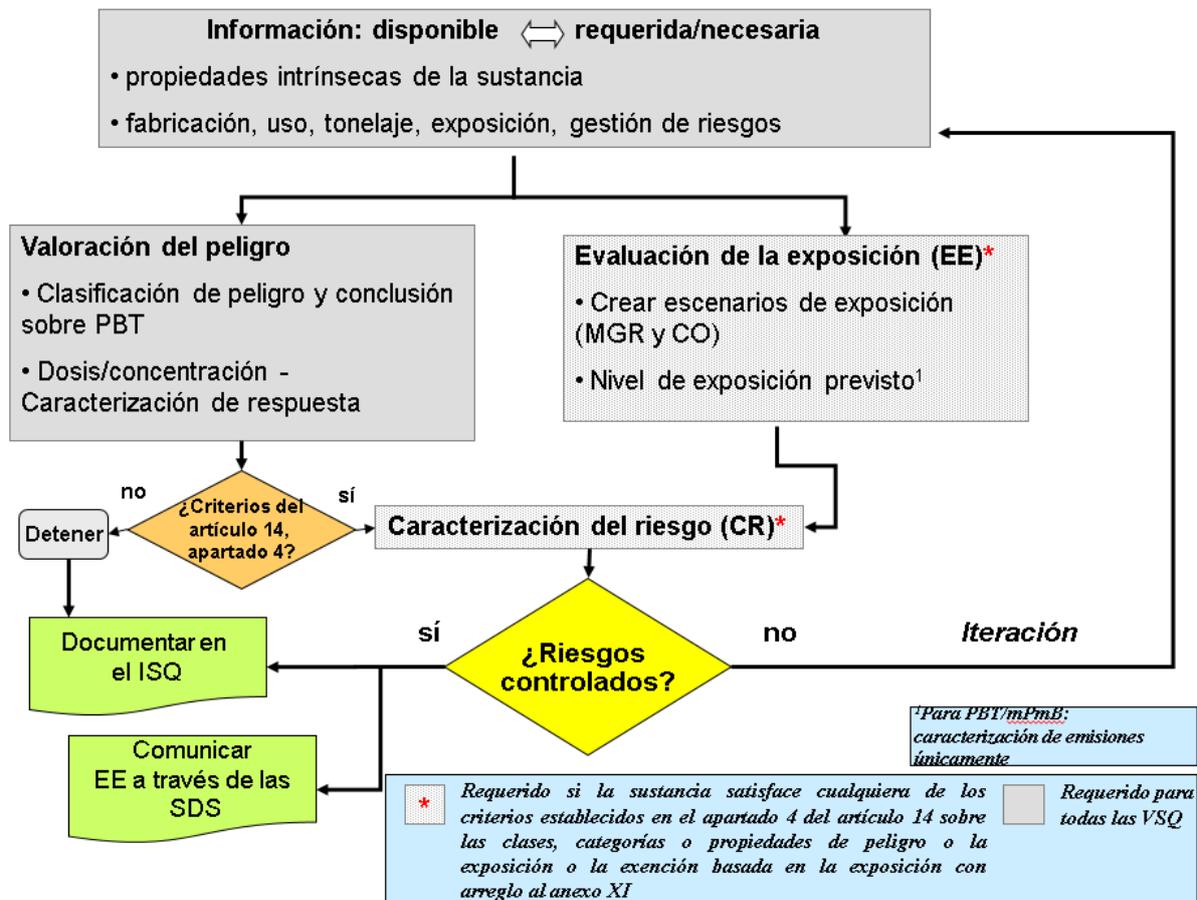
### **II.5.4. Evolución actual**

Por último, cabe señalar que el Documento de reflexión sobre PBT de la ECHA, que se ha desarrollado en el marco de las actividades del Grupo de expertos en PBT de la ECHA, probablemente llevará a la revisión de los documentos de orientación de la ECHA en un futuro próximo.

## **II.6. Evaluación del riesgo**

Con arreglo a REACH se requiere una evaluación del riesgo ambiental, como parte de la VSQ, para sustancias  $\geq 10$  t/a cuando la sustancia se clasifica de conformidad con cualquiera de las clases de peligro o categorías del apartado 4 del artículo 14, o cuando la sustancia se valora como PBT o mPmB. El proceso de evaluación del riesgo ambiental incluye tres pasos: valoración del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo. Si la caracterización del riesgo muestra que el riesgo no está controlado, es necesaria una iteración de la VSQ. Esto puede hacerse obteniendo una información de exposición o de peligros más refinada o introduciendo nuevas MGR.

**Figura 3. Resumen del proceso VSQ (tomado del documento de orientación de la ECHA, parte A)**



La ECHA proporciona orientación sobre cómo llevar a cabo la exposición ambiental en el contexto de REACH (capítulo R.16, 2016) y sobre cómo obtener PNEC (concentraciones previstas sin efecto) para los distintos compartimentos ambientales (capítulo R.10, 2008). El documento de orientación es aplicable a sustancias individuales y no incluye opciones para enfoques que pudieran aplicarse a una mezcla compleja, como es una NCS, en la que la distribución y el destino final en el medio ambiente puedan ser distintos para los distintos constituyentes o grupos de constituyentes en la NCS.

La información desarrollada como parte del presente documento de orientación sobre NCS dirigida a los solicitantes de registro ha identificado varios puntos clave en lo referente a la composición de las sustancias que son importantes a la hora de considerar los enfoques para la caracterización tanto de la exposición como de los efectos.

### II.6.1. Enfoques de evaluación del riesgo para NCS

Para una NCS bien caracterizada, con datos disponibles para los constituyentes (o análogos) o los bloques de constituyentes, puede ser adecuado un enfoque constituyente por constituyente o un enfoque de valoración de bloques (o una combinación de ambos).

Para las NCS peor caracterizadas, un enfoque híbrido (por constituyente, bloque o sustancia completa) puede caracterizar mejor el riesgo ambiental de una sustancia. Ciertamente, cada material puede presentar circunstancias únicas, que den lugar a un enfoque «caso por caso».

Será necesario evaluar cada NCS utilizando los datos y herramientas disponibles que sean adecuados para el conocimiento de los solicitantes de registro de la composición de los materiales y la disponibilidad de datos pertinentes.

Cabe señalar que el uso del enfoque aditivo en el contexto de la valoración de la ecotoxicidad no requerirá considerar los efectos sinérgicos o antagonistas, dado que en la mayoría de los casos puede considerarse la hipótesis más desfavorable. Tal como se ha señalado anteriormente, y con raras excepciones, las NCS se componen en gran medida de hidrocarburos del tipo de los terpenos y los sesquiterpenos, de alcoholes, y de ésteres que muestran modos de acción de narcosis.

#### **II.6.1.1. Enfoque de constituyentes**

Por ejemplo, en un «enfoque de constituyentes», cada constituyente se evaluaría individualmente, valorando el peligro del constituyente X, la exposición del constituyente X y el riesgo del constituyente X. A continuación, se evaluaría el riesgo para la sustancia, asumiendo la adición del riesgo o basándose en la hipótesis más desfavorable.

Se han propuesto enfoques para identificar las sustancias de una mezcla que contribuyan en mayor medida al peligro y riesgo potencial de la mezcla. Su finalidad es comunicar la información sobre el uso seguro de mezclas a los usuarios intermedios. En este contexto, las mezclas son «formulaciones o preparados» tal como se definen en REACH. Los enfoques creados para identificar sustancias determinadas según el riesgo podrían ser apropiados para identificar los constituyentes de una NCS, en los que podría basarse una evaluación del riesgo ambiental apropiada.

La metodología DPD+, basada en la Directiva sobre preparados peligrosos (DPD), desarrollada por el CEFIC por la cual la sustancia principal se basaba en frases de riesgo (CEFIC, 2009 y 2010). Esta metodología se ha actualizado mediante la metodología de identificación de componentes principales (LCID) (CEFIC, 2016) que se utiliza para obtener las CO y las MGR con objeto de determinar la información sobre el uso seguro de la mezcla, y que se puede emplear en la ERMA de las NCS. La metodología de identificación de componentes principales solo tiene en cuenta las sustancias presentes en las mezclas clasificadas como peligrosas en concentraciones por encima de los límites establecidos en el apartado 2 del artículo 14.

La ECHA está desarrollando el enfoque de componentes críticos (CCA) para valorar los constituyentes críticos basándose en las PNEC. El método CCA determinará las sustancias determinantes para el riesgo (RDS) de una mezcla, mediante el procesamiento de todas las sustancias peligrosas con un valor de PNEC y que estén presentes en la mezcla en una concentración superior al valor de corte más restrictivo según la etiqueta conforme al Reglamento CLP de la sustancia.

### **II.6.1.2. Enfoque de bloques**

El enfoque de evaluación de bloques se utilizaría para grupos de constituyentes con propiedades semejantes de toxicidad y destino final en el medio ambiente. Por ejemplo, puede considerarse que un aceite esencial compuesto de alcoholes de sesquiterpeno y de hidrocarburos de sesquiterpeno incluye dos bloques de constituyentes, atendiendo a su solubilidad en agua y a sus propiedades de adsorción (véase también la figura 2, sección II.4.1.3.3.). Se puede elegir un constituyente (o estructura relacionada) para que represente a cada bloque, y se pueden recoger los datos necesarios para realizar la evaluación del riesgo (p. ej., PNEC, biodegradabilidad o propiedades de adsorción, como log Kow, log Koc). Los volúmenes valorados en la evaluación del riesgo pueden basarse en el porcentaje p/p típico de cada bloque de constituyentes presente en la NCS.

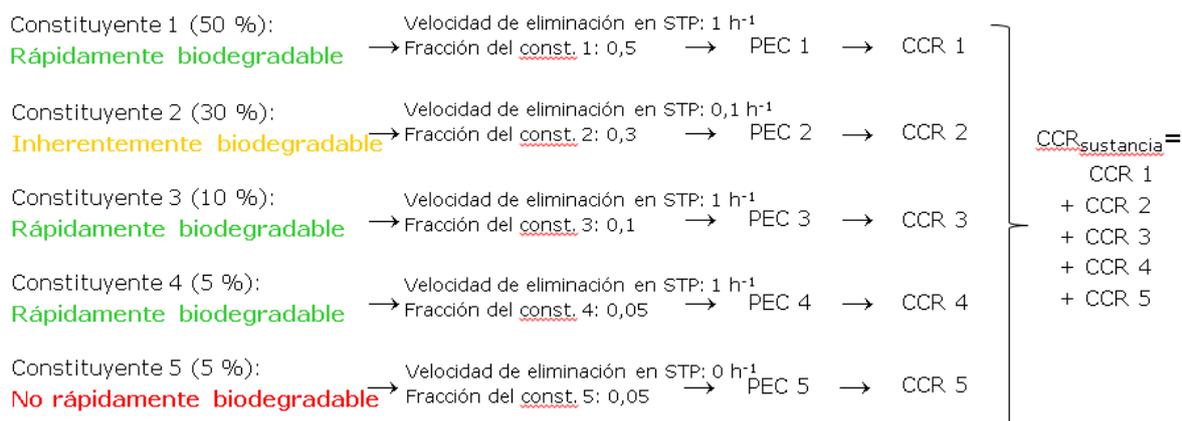
### **II.6.1.3. Enfoque de la sustancia completa**

Para las NCS compuestas de varios constituyentes de los que se espera que tengan un destino final en el medio ambiente y propiedades de ecotoxicidad semejantes, puede ser apropiado aplicar el enfoque de la sustancia completa.

Asimismo, para las NCS complejas que no estén bien caracterizadas o cuyos constituyentes cubran un amplio rango de propiedades fisicoquímicas, el enfoque de la sustancia completa puede ser una opción adecuada o puede proporcionar información complementaria a la obtenida mediante otros enfoques.

## **II.6.2. Evaluación de la exposición (determinación de la PEC)**

Distintos constituyentes poseen propiedades distintas y, por tanto, comportamientos distintos en el medio ambiente. Por consiguiente, es preferible valorar la exposición de cada constituyente (o la de un bloque de constituyentes homogéneos) de forma individual. Por ejemplo, la tasa de eliminación en la planta de tratamiento de residuos (STP) se obtiene para cada constituyente/bloque de constituyentes homogéneos en función de los datos de biodegradación de cada constituyente/bloque de constituyentes. La tasa de eliminación en la STP es necesaria para calcular la concentración ambiental prevista para cada constituyente/bloque de constituyentes. Debe tenerse en cuenta la fracción del constituyente/bloque de constituyentes en la sustancia al calcular las PEC individuales: p. ej., si se liberan 10 toneladas de una sustancia que contiene el 50 % de un constituyente, se liberan únicamente 5 toneladas de dicho constituyente. Para calcular la distribución de cada constituyente/bloque de constituyentes en el medio ambiente, también son necesarios otros parámetros específicos para cada constituyente/bloque de constituyentes, p. ej., la solubilidad en agua, el valor log Kow o la presión de vapor. Cada PEC está asociada a una PNEC, y se pueden calcular los cocientes de caracterización del riesgo (CCR) para cada constituyente/bloque de constituyentes. El CCR de la sustancia equivale a la suma del CCR de cada constituyente/bloque de constituyentes.



### II.6.3. Valoración del peligro (determinación de la PNEC)

#### II.6.3.1. Enfoque de bloques

Para los bloques de constituyentes de sustancias con estructura y propiedades fisicoquímicas semejantes se pueden aplicar los QSAR considerando la hipótesis más desfavorable (es decir., el valor de log Kow más alto) o, si se dispone de datos de los miembros del bloque, se puede utilizar el valor más bajo para un parámetro de toxicidad acuática (NOEC, CE50, CL50) y se aplican los factores de evaluación adecuados para determinar la PNEC. A continuación, se comparan con sus respectivas PEC, tal como se ha señalado anteriormente, para determinar el CCR total.

#### II.6.3.2. Enfoque de constituyentes

Se determinan las PNEC para los constituyentes individuales del mismo modo que para los compuestos separados. Se utilizan QSAR o datos medidos para los constituyentes, y se aplican los factores de evaluación adecuados para determinar la PNEC. A continuación, se comparan con sus respectivas PEC, tal como se ha señalado anteriormente, para determinar el CCR total.

#### II.6.3.3. Enfoque de la sustancia completa

Debido a la complejidad que supone valorar las NCS, y dado que esta evaluación se realiza «caso por caso», también puede ser apropiado aplicar un enfoque de la sustancia completa para la evaluación de la PNEC. De este modo se podrían obtener datos que confirmen o complementen el enfoque de constituyentes o bloques de constituyentes (o ambos) Asimismo, una PNEC obtenida mediante el método WAF podría presentar una PNEC más realista desde un punto de vista medioambiental. No obstante, esto podrá depender de la complejidad de la NCS y del grado de caracterización de la sustancia.

#### II.6.4. Observaciones finales

No se presenta aquí una metodología definitiva para una evaluación del riesgo de una NCS. Los reguladores y la industria han señalado que, dada la complejidad y la caracterización de estas sustancias, dicha evaluación del riesgo puede ser un esfuerzo «caso por caso». Los tres enfoques distintos aquí presentados (y diversas combinaciones de dichos enfoques) pueden dar lugar a varias PEC y PNEC distintas. El solicitante de registro debe proporcionar una justificación con relación a la pertinencia de sus decisiones para la obtención de las PEC y PNEC comunicadas, y de por qué se han considerado suficientemente conservadoras.

## II.7. Consideraciones económicas

Además de las tasas de registro, la preparación del expediente, incluidos los datos requeridos por REACH, supone un gasto económico que en algunos casos podría ser imposible de asumir, sobre todos para las pequeñas y medianas empresas y las microempresas.

Para ayudar a todos los posibles solicitantes de registro a que cumplan los requisitos de REACH, se han puesto en marcha varias iniciativas a escala europea, así como otras a escala nacional o regional.

### II.7.1. Iniciativas europeas

Publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 2016, la Comisión Europea ha adoptado un nuevo Reglamento de aplicación de conformidad con REACH para aclarar las disposiciones sobre la presentación conjunta de datos y sobre la puesta en común de datos, en el periodo previo hasta el plazo límite de registro de 2018.

Las nuevas normas, aplicables a partir del 26 de enero de 2016, especifican lo que en el Reglamento REACH se entiende por «justo, transparente y no discriminatorio» en cuanto a los **costes compartidos de datos**. El Reglamento establece normas para garantizar que los posibles solicitantes de registro que se incorporen a un Foro de Intercambio de Información sobre Sustancias (FIIS) tengan derecho a solicitar un desglose de los costes del estudio y los costes administrativos que determinan el precio del registro conjunto. Únicamente se exige a los solicitantes de registro que compartan los costes de los datos que han de presentar a la Agencia. No tienen que pagar los datos que vayan más allá de los requisitos de su intervalo de tonelaje. En el sitio web de la ECHA se ofrecen consejos prácticos.

También se ha reforzado el requisito de presentación conjunta de datos por parte de todos los solicitantes de registro de la misma sustancia (**una sustancia, un registro**) a fin de evitar la duplicación de ensayos y garantizar que los costes del registro se compartan del modo adecuado. La ECHA tendrá un papel más preponderante en lograr que las empresas presenten un registro conjunto cuando haya varios solicitantes de registro para la misma sustancia. A partir del 26 de enero, REACH-IT ya no permitirá registros que no se realicen dentro de una presentación conjunta. Los documentos de orientación relacionados y otros materiales de apoyo se actualizarán para reflejar los cambios.

### II.7.2. Iniciativas nacionales y regionales

De conformidad con REACH, los Estados miembros han establecido **servicios de ayuda nacionales** que ofrecen servicios en la lengua local y que conocen bien las condiciones nacionales.

Asimismo, es posible recibir apoyo a través de las autoridades competentes. De hecho, este es el caso de Francia, donde se ha establecido un comité interministerial. La finalidad de este comité es facilitar la interpretación y la aplicación del Reglamento europeo para las sustancias complejas naturales (en este caso, los aceites esenciales).

Siempre que se ajusten a las normas de competencia europeas, pueden tomarse en consideración ciertas formas de apoyo financiero a escala nacional o regional. Las autoridades nacionales o regionales tienen la posibilidad de apoyar financieramente a una empresa con

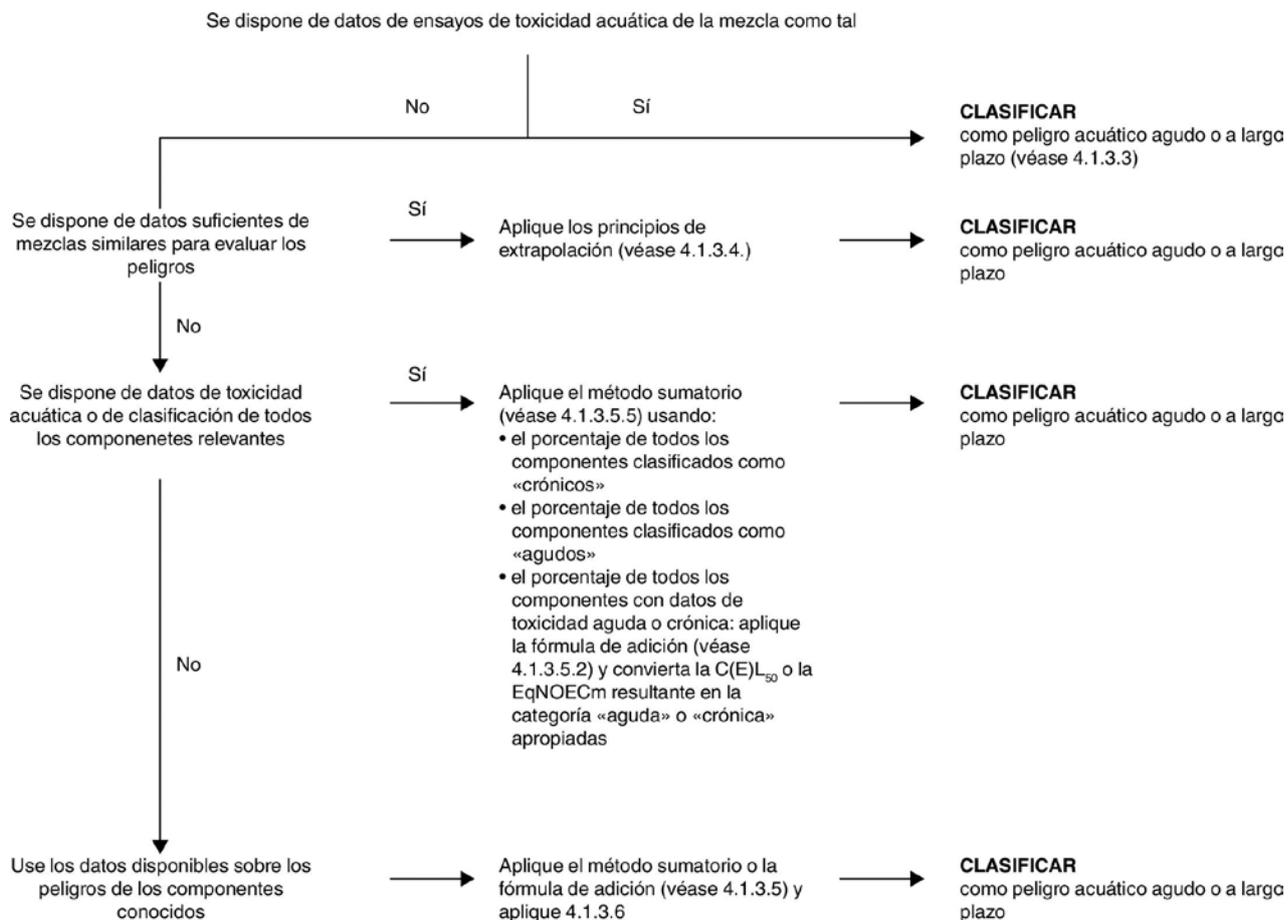
un máximo de 200 000 EUR en un periodo de tres años, siempre que se respeten las condiciones del Reglamento sobre ayudas *de minimis*<sup>22</sup> de la Comisión.

---

<sup>22</sup> Reglamento (UE) N.º 1407/2013 de la Comisión, de 18 de diciembre de 2013, relativo a la aplicación de los artículos 107 y 108 del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea a las ayudas de minimis. DO L 352 de 24.12.2013, p. 1.

# Apéndices

## Apéndice 1 – Enfoque por segmentos para la clasificación de sustancias y mezclas



## Apéndice 2 - Criterios para identificar sustancias PBT y mPmB

Tabla R.11—1: Criterios de PBT y mPmB de conformidad con la sección 1 del anexo XIII de REACH

Propiedad	Criterios de PBT	Criterios de mPmB
<b>Persistencia</b>	Una sustancia cumple el criterio de persistencia (P) en cualquiera de las siguientes situaciones: (a) su vida media de degradación en agua marina supera los 60 días; (b) su vida media de degradación en agua dulce o estuarina supera los 40 días; (c) su vida media de degradación en sedimentos marinos supera los 180 días; (d) su vida media de degradación en sedimentos de agua dulce o estuarina supera los 120 días; (e) su vida media de degradación en el suelo supera los 120 días.	Una sustancia cumple el criterio para ser considerada «muy persistente» (mP) en cualquiera de las siguientes situaciones: (a) su vida media de degradación en agua marina, dulce o estuarina supera los 60 días; (b) su vida media de degradación en sedimentos de agua marina, dulce o estuarina supera los 180 días; (c) su vida media de degradación en el suelo supera los 180 días.
<b>Bioacumulación</b>	Una sustancia cumple el criterio de bioacumulación (B) si su factor de bioconcentración en especies acuáticas es superior a 2 000.	Una sustancia cumple el criterio para ser considerada «muy bioacumulable» (mB) si su factor de bioconcentración en especies acuáticas es superior a 5 000.
<b>Toxicidad*</b>	Una sustancia cumple el criterio de toxicidad (T) en cualquiera de las siguientes situaciones: (a) la concentración sin efecto observado (NOEC) a largo plazo o CE10 de los organismos de agua dulce o aguas marinas es inferior a 0,01 mg/l; (b) la sustancia cumple los criterios para ser clasificada como carcinógena (categorías 1A o 1B), mutágena en células germinales (categorías 1A o 1B) o tóxica para la reproducción (categorías 1A, 1B o 2) con arreglo al Reglamento (CE) n.º 1272/2008; (c) existen otras pruebas de toxicidad crónica, como el cumplimiento por la sustancia de los criterios para ser clasificada por su toxicidad específica en determinados órganos tras exposiciones repetidas (STOT repe. categorías 1 o 2) con arreglo al Reglamento (CE) n.º 1272/2008.	-

\* CE10 preferido respecto a NOEC (véase una explicación adicional en la sección [R.11.4.1.3](#)). Para la comparación con el criterio de toxicidad acuática, únicamente pueden utilizarse datos de toxicidad crónica acuática a largo plazo/crónica.

### **Apéndice 3 - Resumen del proceso de valoración PBT/mPmB**

#### **Información para los estudios preliminares y la valoración de las propiedades PBT/mPmB**

##### **Anexo XIII. Sección 3.1- Información para los estudios preliminares**

*Se tendrán en cuenta los siguientes datos a la hora de efectuar estudios preliminares de las propiedades P, mP, B, mB y T en los casos mencionados en el párrafo segundo de la sección 2.1, y también podrán tenerse en cuenta a la hora de efectuar estudios preliminares de las propiedades P, mP, B, mB y T en el marco de la sección 2.2.*

##### **3.1.1. Indicación de las propiedades P y mP**

- (a) Resultados de ensayos sobre rápida biodegradación de conformidad con la sección 9.2.1.1 del anexo VII;*
- (b) Resultados de otros ensayos preliminares (por ejemplo, ensayo mejorado de fácil biodegradabilidad, ensayos de biodegradabilidad inherente);*
- (c) Resultados obtenidos de modelos (Q)SAR de biodegradación de conformidad con la sección 1.3 del anexo XI;*
- (d) Otros datos, siempre que puedan demostrarse suficientemente su idoneidad y su fiabilidad.*

##### **3.1.2. Indicación de las propiedades B y mB**

- (a) Coeficiente de reparto octanol/agua determinado de forma experimental de conformidad con la sección 7.8 del anexo VII o calculado mediante modelos (Q)SAR de conformidad con la sección 1.3 del anexo XI;*
- (b) Otros datos, siempre que puedan demostrarse suficientemente su idoneidad y su fiabilidad.*

##### **3.1.3. Indicación de las propiedades T**

- (a) Toxicidad acuática a corto plazo de conformidad con la sección 9.1 del anexo VII y la sección 9.1.3 del anexo VIII;*
- (b) Otros datos, siempre que puedan demostrarse suficientemente su idoneidad y su fiabilidad..*

##### **Anexo I.3.2. Información para la valoración**

*Se tomará en consideración la siguiente información para la valoración de las propiedades P, mP, B, mB y T, de acuerdo con un planteamiento basado en la ponderación de las pruebas.*

##### **3.2.1. Valoración de las propiedades P o mP**

- (a) Resultados de ensayos de simulación de degradación en aguas superficiales;*
- (b) Resultados de ensayos de simulación de degradación en el suelo;*
- (c) Resultados de ensayos de simulación de degradación en el sedimento;*
- (d) Otros datos, como los obtenidos en estudios de campo o estudios de seguimiento, siempre que puedan demostrarse suficientemente su idoneidad y su fiabilidad.*

### 3.2.2. Valoración de las propiedades B o mB

(a) Resultados de estudios de bioconcentración o bioacumulación en especies acuáticas;

(b) Otros datos sobre el potencial de bioacumulación, siempre que puedan demostrarse suficientemente su idoneidad y su fiabilidad, tales como:

— resultados de estudios de bioacumulación en especies terrestres,

— datos de análisis científicos de fluidos o tejidos corporales humanos, como sangre, leche o grasa,

— detección de niveles elevados en la biota, en particular en especies en peligro o en poblaciones vulnerables, en comparación con los niveles de su entorno medioambiental,

— resultados de estudios de toxicidad crónica en animales,

— valoración del comportamiento toxicocinético de la sustancia,

(c) información sobre la capacidad de la sustancia de biomagnificarse en la cadena alimentaria, a ser posible expresada en factores de biomagnificación o factores de magnificación trófica.

### 3.2.3. Valoración de propiedades T

(a) Resultados de ensayos de toxicidad a largo plazo en invertebrados de conformidad con la sección 9.1.5 del anexo IX;

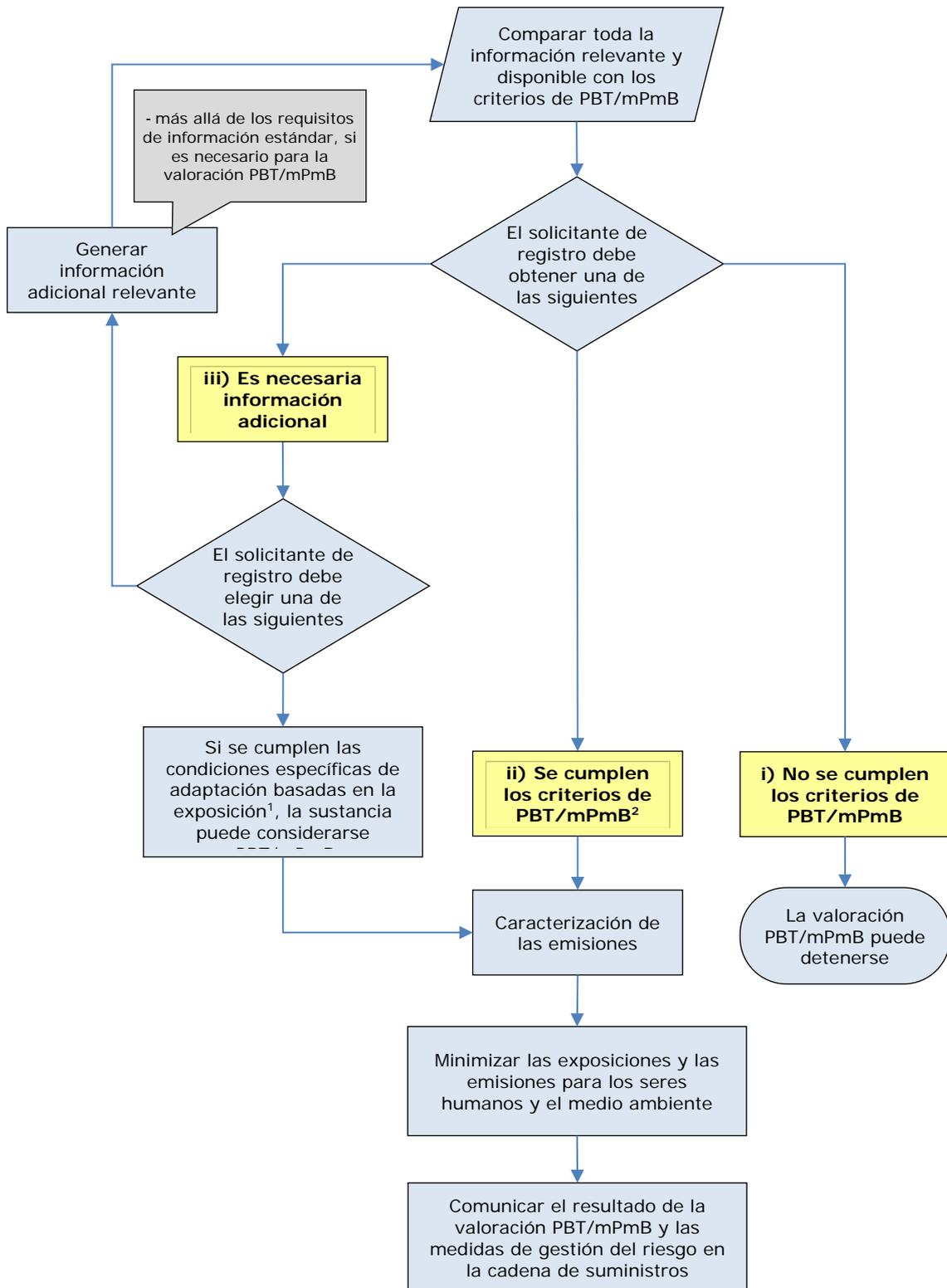
(b) Resultados de ensayos de toxicidad a largo plazo en peces de conformidad con la sección 9.1.6 del anexo IX;

(c) Resultados de estudios de inhibición del crecimiento en plantas acuáticas de conformidad con la sección 9.1.2 del anexo VII;

(d) La sustancia cumple los criterios para ser clasificada como carcinógena en las categorías 1A o 1B (indicaciones de peligro asignadas: H350 o H350i), mutágena en células germinales en las categorías 1A o 1B (indicaciones de peligro asignadas: H340), tóxica para la reproducción en las categorías 1A, 1B o 2 (indicaciones de peligro asignadas: H360, H360F, H360D, H360FD, H360Fd, H360fD, H361, H361f, H361d o H361fd), tóxica para determinados órganos tras dosis repetida en las categorías 1 o 2 (indicaciones de peligro asignadas: H372 o H373), de conformidad con el Reglamento CE n.º 1272/2008;

(e) Resultados de ensayos de toxicidad a largo plazo o para la reproducción en aves de conformidad con la sección 9.6.1 del anexo X;

(f) Otros datos, siempre que puedan demostrarse suficientemente su idoneidad y su fiabilidad.



<sup>1</sup> Consulte las condiciones que se especifican en la sección 3.2, letra b) o c), del anexo XI de REACH.

<sup>2</sup> Normalmente no aplicable si únicamente se dispone de información de estudios preliminares.

#### **Apéndice 4 - Lista ilustrativa de constituyentes presentes en NCS de fragancia**

Adaptado del apéndice 2 del protocolo de NCS, 2009. Los constituyentes incluidos en la tabla están presentes en cantidades iguales o superiores al 1 % en la NCS, y en 2008 EFEO/IFRA estableció que debían ser registrados en el marco de REACH.

**Los constituyentes resaltados en negrita también están disponibles como ingredientes individuales de fragancias y se registrarán con arreglo a REACH.**

<b>CAS</b>	<b>Nº CE</b>	<b>Nombre</b>
98-86-2	202-708-7	<b>Acetofenona</b>
		Acifileno
1195-32-0		Alfa-para-dimetilestireno
4180-23-8	224-052-0	<b>Trans-anetol</b>
		Aromadandreno
65-85-0	200-618-2	<b>Ácido benzoico</b>
140-11-4	205-399-7	<b>Acetato de bencilo</b>
120-51-4	204-402-9	<b>Benzoato de bencilo</b>
118-58-1	204-262-9	<b>Salicilato de bencilo</b>
17699-05-7	241-702-9	Alfa-bergamoteno
495-61-4		Beta-bisaboleno
507-70-0	208-080-0	<b>Levo-borneol</b>
5655-61-8	227-101-4	<b>Levo-bornilacetato</b>
		beta-bourboneno
		Bulneseno
22451-73-6		Bulnesol
483-76-1		Delta-cadineno
		Alfa-calacoreno
79-92-5	201-234-8	<b>Camfeno</b>
76-22-2	200-945-0	<b>Alcanfor</b>
13466-78-9	236-719-3	<b>Delta-3 careno</b>
6485-40-1	229-352-5	<b>Carvona I</b>
87-44-5	201-746-1	<b>Beta-cariofileno</b>
1139-30-6	214-519-7	Epóxido de cariofileno
469-61-4	207-418-4	<b>Alfa-cedreno</b>
546-28-1	208-898-8	Beta-cedreno
77-53-2	201-035-6	<b>Cedrol</b>
470-82-6	207-431-5	<b>1,8-cineol</b>
5392-40-5	226-394-6	<b>Citral (Neral +geranial)</b>
103-54-8	203-121-9	<b>Acetato de cinamilo</b>

<b>CAS</b>	<b>Nº CE</b>	<b>Nombre</b>
106-23-0	203-376-6	<b>Citronelal</b>
7540-51-4	231-415-7	<b>L-citronelol</b>
105-85-1	203-338-9	<b>Formiato de citronelilo</b>
		Trans-coniferil etil éter
		Alfa-copaheno
122-03-2	204-516-9	<b>Aldehído cumínico</b>
16982-00-6	241-061-5	Cupareno
5989-27-5	227-813-5	<b>D-limoneno</b>
5524-05-0	226-872-4	Dihidrocarvona
33880-83-0	251-713-0	Beta-elemeno
		Elemicina
639-99-6	211-360-5	Elemol
1209-71-8		Epi-gamma eudesmol
140-67-0	205-427-8	<b>Estragol (metil chavicol)</b>
97-53-0	202-589-1	<b>Eugenol</b>
93-28-7	202-235-6	<b>Acetato de eugenilo</b>
502-61-4	207-948-6	Alfa-farneseno todo trans
4602-84-0	225-004-1	<b>Farnesol (E)-(E)</b>
29548-30-9	249-689-1	<b>Acetato de farnesilo (E)-(E)</b>
		Trans-feniculina
106-24-1	203-377-1	<b>Geraniol</b>
105-87-3	203-341-5	<b>Acetato de geranilo</b>
106-29-6	203-381-3	<b>Butirato de geranilo</b>
105-86-2	203-339-4	<b>Formiato de geranilo</b>
7785-33-3	232-078-9	<b>Tiglato de geranilo</b>
		Germacreno D
		6,9-guayadieno
		Alfa-guaieno
6753-98-6	229-816-7	Alfa-humuleno
489-86-1	207-702-8	Guaiol
491-07-6	207-727-4	<b>Isomentona</b>
89-79-2	201-940-6	<b>Isopulegol</b>
		Isovalencenol
		Khusimol
58461-27-1	261-264-2	Lavandulol
25905-14-0	247-327-7	Lavandulil acetato

<b>CAS</b>	<b>Nº CE</b>	<b>Nombre</b>
21747-46-6	244-565-3	Ledeno (Viridifloreno)
		Ledol
78-70-6	201-134-4	<b>Linalol</b>
115-95-7	204-116-4	<b>Acetato de linalilo</b>
494-90-6	207-795-5	<b>Mentofurano</b>
2216-51-5	218-690-9	<b>Levo-mentol</b>
10458-14-7	233-944-9	<b>Mentona</b>
2623-23-6	220-076-0	<b>Acetato de mentilo</b>
93-58-3	202-259-7	<b>Benzoato de metilo</b>
409-02-9	206-990-2	<b>Metil heptenona</b>
93-16-3	202-224-6	<b>Metil isoeugenol</b>
		Muurolol T
123-35-3	204-622-5	<b>Beta-mirceno</b>
607-91-0	210-149-6	Miristicina
515-00-4	208-193-5	Mirtenol
20747-49-3		Neomentol
13877-91-3	237-641-2	<b>Beta-ocimeno (cis + trans)</b>
589-98-0	209-667-4	<b>Octanol-3</b>
106-68-3	203-423-0	<b>Octanona-3</b>
104-93-8	203-253-7	<b>Para-cresol metil éter</b>
99-87-6	202-796-7	<b>Para-cimeno</b>
		Paramentadienal-1,3,7
		Paramentadienal-1,4,7
		Alfa-pachuleno
514-51-2	208-182-5	Beta-pachuleno
		gamma-pachuleno
5986-55-0	227-807-2	Alcohol de pachulí
23963-70-4		Fenandral
55719-85-2	259-774-5	Feniletil tiglato
80-56-8	201-291-9	<b>Alfa-pineno</b>
127-91-3	204-872-5	<b>Beta-pineno</b>
547-61-5	208-927-4	Trans-pinocarveol
89-81-6	201-942-7	Piperitona
		Pogostol
		Pogostona
1191-16-8	214-730-4	<b>Acetato de prenilo</b>

<b>CAS</b>	<b>Nº CE</b>	<b>Nombre</b>
15932-80-6	240-070-1	<b>Pulegona</b>
3033-23-6 16409-43-1	221-217-9 240-457-5	<b>Óxidos de rosa</b>
3387-41-5	222-212-4	Sabineno
17699-16-0 15537-55-0	241-703-4 239-584-9	Sabineno hidrato (cis y trans)
94-59-7	202-345-4	Safrol
		Santeno
		Seychelleno
99-86-5	202-795-1	<b>Alfa-terpineno</b>
99-85-4	202-794-6	<b>Gamma-terpineno</b>
562-74-3	209-235-5	<b>Terpineno-1-ol-4</b>
98-55-5	202-680-6	<b>Alfa-terpineol</b>
586-62-9	209-578-0	<b>Terpinoleno</b>
2867-05-2	220-686-7	Alfa-thujeno
470-40-6	207-426-8	Thujopseno (Widdreno)
508-32-7	208-083-7	Triciclono
2408-37-9	219-309-9	Trimetil-2,2,6 ciclohexanona
121-33-5	204-465-2	<b>Vanillina</b>
		Vanilil metil cetona
473-67-6	207-470-8	Verbenol
		Beta-vetiveneno
15764-04-2	239-855-1	Alfa-vetivona
18444-79-6		Beta-vetivona
552-02-3	209-003-3	Viridiflorol
		Widdrol
16203-25-1	240-332-5	Ácido zinanoico

## **Apéndice 5 - Manual de etiquetado de IFRA**

El Manual de etiquetado de IFRA-IOFI es un documento publicado conjuntamente por la IFRA y la IOFI<sup>23</sup> que contiene información sobre la clasificación y etiquetado de las sustancias utilizadas por la industria de fragancias y aromas (F&A).

La información proporcionada en el Manual de etiquetado tiene por finalidad ofrecer orientación a las empresas que pretendan conseguir una clasificación coherente relativa a la clasificación y etiquetado de los peligros para las sustancias F&A.

Además, este manual sirve para garantizar la aplicación de un enfoque idéntico en la industria F&A durante el proceso de clasificación, así como de referencia para una convención complementaria y una interpretación experta para sustancias específicas. El beneficio de esta actividad es proporcionar una única clasificación global de todos los materiales de F&A para evitar diferencias regionales al aplicar las normas del SGA a escala mundial a lo largo del tiempo.

El Manual de etiquetado ha sido preparado por el Grupo de trabajo sobre SGA de IFRA-IOFI con representación mundial, incluidos Brasil, Europa, los Estados Unidos y Japón. El Grupo de trabajo evalúa la información sobre los peligros conocida relativa a las sustancias utilizadas en F&A, sugiere clasificaciones de peligro y proporciona dicho manual con periodicidad anual.

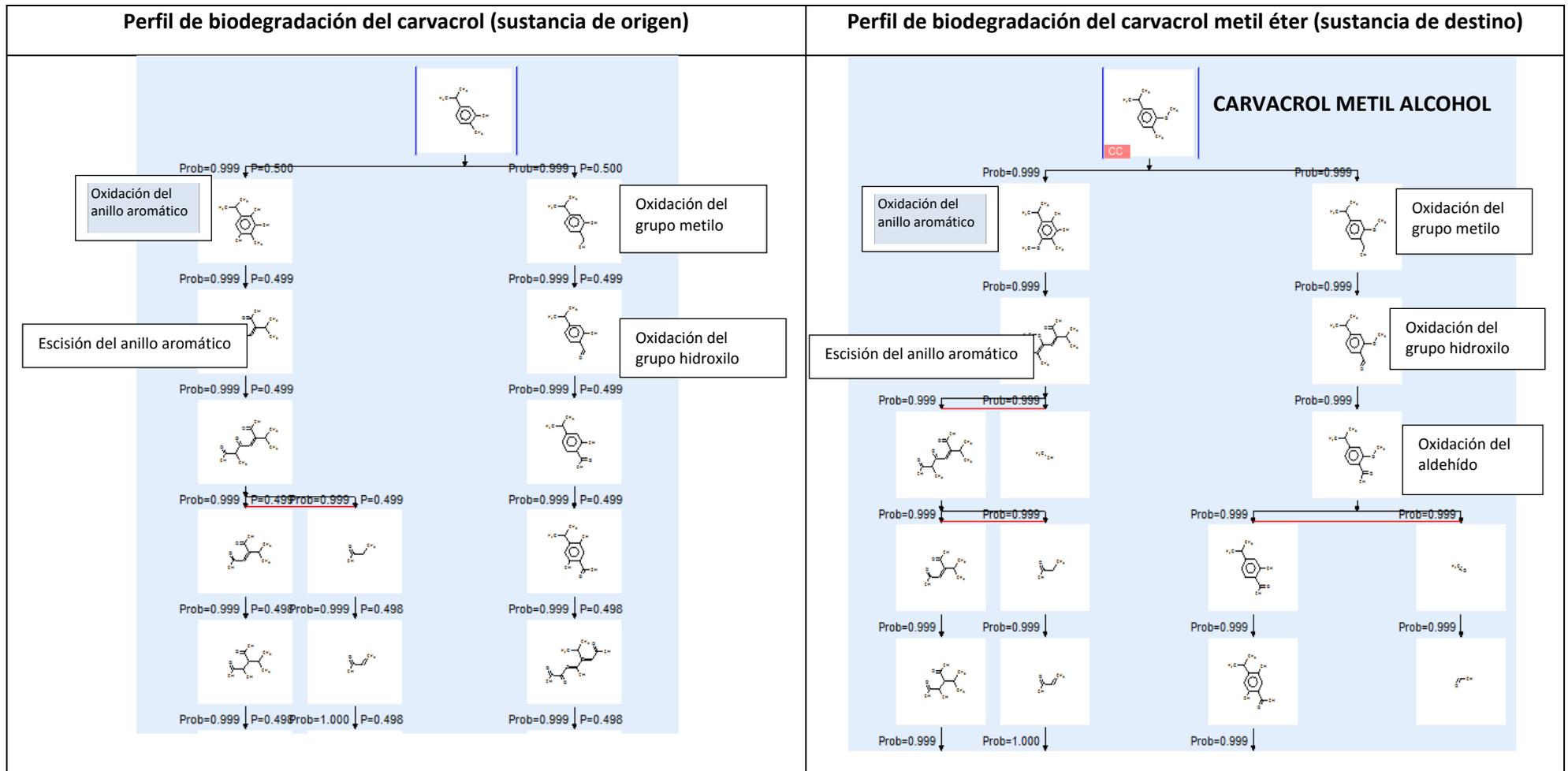
El Grupo de trabajo está formado por participantes de la industria que, como grupo, son responsables de proporcionar las clasificaciones basadas en su experiencia profesional. En el manual se incluyen las sustancias que deben clasificarse como peligrosas, así como aquellas que no son clasificables de acuerdo con los conocimientos actuales.

---

<sup>23</sup> Organización Internacional de la Industria de Aromas

**Apéndice 6 - Tablas de transformación propuestas por OASIS Catalogic v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16 para la sustancia de origen (carvacrol) y la sustancia de destino (carvacrol metil éter)**

Las rutas metabólicas muestran que ambas sustancias comparten las mismas reacciones catabólicas, en las que cada reacción tiene una probabilidad de producirse de 0,99. A continuación se ofrece un ejemplo ilustrativo de la ruta de biodegradación predictiva utilizando el simulador de metabolismo de CATALOGIC, habiéndose desarrollado este último a partir de reacciones de biotransformación conocidas y publicadas. Todas las reacciones aparecen referenciadas en el modelo, y otras reacciones de biodegradación pueden encontrarse en <http://eawag-bbd.ethz.ch/>.



## Referencias

---

1. Adams T., Salvito D. (2007). Approaches to Chemical Categorization: An Illustrative Example of Approaches Used by the Fragrance Industry September 2006 in A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across Editado por Andrew Worth y Grace Patlewicz. European Commission Directorate-General Joint Research Centre Institute IHCP.

---

  2. Alvarez, F., Shaul, G., Radha Krishna, E., Perrin, D. & Rahman, M. (1999). Fate of terpene compounds in activated sludge wastewater treatment systems. *Journal of the Air & Waste Management Assoc.*, 49:6, 734 – 739, DOI:10.1080/10473289.1999.10463838.

---

  3. Betton, CI (1997). Oils and Hydrocarbons. *Handbook of Ecotoxicology*. Chapter 10 .Ed. P. Calow. Blackwell Science. pp. 708-749.

---

  4. Bonnomet Vincent (2015). «How to assess NCS (Natural Complex Substances) under REACH?» , *ECHA meeting with The Essential Oils Industry (28 August 2015)*.

---

  5. CEFIC (2009). REACH: Exposure scenarios for preparations. Methodology for the identification of substances that represent the dominant risks to human health and/or the environment and the drivers for risk management measures.

---

  6. CEFIC (2010). REACH Practical Guide on Exposure Assessment and Communication in the Supply Chains Part III: Mezclas con arreglo a REACH [http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH\\_Practical\\_Guide\\_Part\\_III\\_Mixtures\\_FINAL\\_CEFIC.pdf](http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH_Practical_Guide_Part_III_Mixtures_FINAL_CEFIC.pdf).

---

  7. CEFIC (2016). REACH Practical Guide on Safe Use Information for Mixtures under REACH. <http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH-Implementation/Guidance-and-Tools/REACH-Practical-Guide-on-Safe-Use-Information-for-Mixtures-under-REACH-The-LCID-Methodology.pdf>.

---

  8. CLP (2013). Documento de orientación sobre la aplicación de los criterios de CLP. Versión 4 (página 515/551/552).

---

  9. Devon, T. K., Scott, A. I. (1972). *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, Volume II, Terpenes. Academic Press, Inc. Nueva York y Londres.

---

  10. Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD, Mekenyan O (2003). Bioconcentration potential predictions based on molecular attributes - An early warning approach for chemicals found in humans, birds and fish and wildlife. *QSAR Comb Sci* 22: 58-68.

---

  11. ECHA (2008). Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.6: Modelos QSAR y agrupación de sustancias químicas.
-

12. ECHA (2008) Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.10: Caracterización de la dosis [concentración]-Respuesta para el medio ambiente.
13. ECHA (2012). Guía práctica 6: Cómo comunicar la extrapolación y las categorías.
14. ECHA (2014) Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.7b: Orientaciones específicas de parámetros.
15. ECHA (2014) Documento de orientación de la ECHA sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.7c: Orientaciones específicas de parámetros.
16. ECHA (2015). Marco de valoración de extrapolación (RAAF), mayo de 2015.
17. ECHA (2016). Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.16: Evaluación de la exposición medioambiental, versión 3.0.
18. ECHA (2016). Documento de orientación sobre los requisitos de información y la valoración de la seguridad química, capítulo R.7b: Parámetros específicos, R.7.8: Toxicidad acuática.
19. EFEO/IFRA (2009). Protocol for REACH Registration of Natural Complex Substances (revisión 2, 7 de enero de 2009).
20. EPA (2012). Ecological Structure-Activity Relationship Program (ECOSAR). *Documento de metodología v a.aa*, disponible en <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-program-ecosar-methodology-document>.
21. Fraga B. M. (2013). *Natural Product Reports*, e.g. 2013, 30, 1226, DOI: 10.1039/c3np70047j.
22. Modalidad de funcionamiento del Grupo de trabajo sobre SGA de IFRA/IOFI
23. Jenner, K.J., Kreutzer, G., Racine, P. (2011). Persistency Assessment and Aerobic Biodegradation of Selected Cyclic Sesquiterpenes Present in Essential Oils. *Environ Toxicol Chem*, 30(5), 1096-1108.
24. Marmulla, R. y Harder, J. (2014). Microbial monoterpene transformations – a review. *Frontiers in Microbiology* 5, 1 – 14. Doi: 10.3389/fmicb.2014.00346.
25. Mikami, Y. (1988). Microbial conversion of terpenoids, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 5, 271-320.
26. Nichols JW, Bonnell M, Dimitrov SD, Escher BI, Han X, Kramer NI. (2009). Bioaccumulation Assessment Using Predictive Approaches. *Integrated Environmental Assessment and Management - Volume 5, Issue 4*, páginas 577-597, Octubre de 2009.

- 
27. OCDE (2000). Guidance Document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures. Series on Testing and Assessment, No. 23. ENV/JM/MOMO(200)6, p. 53.
- 
28. OCDE (2006). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Revised Introduction To The OECD Guidelines For Testing Of Chemicals, Section 3 Part I: Principles and strategies related to the testing of Degradation of Organic Chemicals.
- 
29. OCDE (2007). Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. ENV/JM/MONO(2006)25.
- 
30. OCDE (2012). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure.
- 
31. OCDE (2013). QSAR Toolbox, User manual, Strategies for grouping chemicals to fill data gaps to assess acute aquatic toxicity endpoints, Version 1.1.
- 
32. OCDE (2015). Fundamental And Guiding Principles For (Q)SAR Analysis Of Chemical Carcinogens with Mechanistic Considerations. ENV/JM/MONO(2015)46.
- 
33. Roberts J. S. Terpenoids and Steroids. Specialist Periodical Reports, e.g. Vol 10, 1981, DOI: 10.1039/9781847557094.
-



**E.F.E.O.**

European Federation of Essential oils

Federación Europea de Aceites Esenciales - EFEO  
Sonninstraße 28, 20097 Hamburgo/Alemania  
Tel.: ++49-40 23 60 16 34  
Fax: ++49-40 23 60 16 10/11  
Correo electrónico: [efeo@wga-hh.de](mailto:efeo@wga-hh.de)  
[www.efeo-org.org](http://www.efeo-org.org)



Asociación Internacional de Fragancias  
Rue du Marché 9, 1204 Ginebra, Suiza  
Tel.: +41 22 780 91 11  
Fax: +41 22 431 88 06  
[www.ifraorg.org](http://www.ifraorg.org)