

# TOSSICITÀ AMBIENTALE E RUOLO NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Silvia Marchini

*Dipartimento di Ambiente e Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## Introduzione

La Direttiva 98/8/EC (1) prende in considerazione 23 tipi di prodotto biocida (Allegato V), divisi in 4 categorie (disinfettanti e biocidi in generale, preservanti, prodotti per il controllo di organismi nocivi, altri biocidi) e comprendenti una vasta gamma di prodotti per i più svariati usi. È facile intuire pertanto che il possibile impatto sull'ambiente sarà altrettanto vario. A seconda dell'uso previsto per il prodotto e dei processi di destino ambientale dipendenti dalle sue proprietà fisico chimiche, potranno essere interessati uno o più comparti ambientali e, di conseguenza, gli organismi non bersaglio esposti al prodotto biocida (e ai suoi prodotti di degradazione) saranno quelli presenti nei suddetti comparti. È intuitivo che l'uso di un prodotto in ambienti confinati, per esempio usato per l'igiene umana, avrà una esposizione ambientale più limitata di un antivegetativo usato sulle imbarcazioni o di un preservante per il legno, ma in alcuni casi l'identificazione dei gruppi di organismi potenzialmente esposti non è altrettanto immediata, a causa del numero e la complessità degli scenari di esposizione, e, come insegna l'esperienza di valutazione di insetticidi utilizzati in interni, l'impatto ambientale può essere severo.

In accordo con la Direttiva 98/8/EC (1), l'immissione di un prodotto biocida sul mercato può essere autorizzata da uno Stato Membro solo se si dimostra che è efficace e non ha effetti inaccettabili (diretti e indiretti) sull'uomo, sull'ambiente, sugli organismi bersaglio e sulle acque superficiali e sotterranee, a seguito delle condizione d'uso previste nonché delle fasi di produzione e smaltimento del prodotto e dei materiali con esso trattati. Prerequisito è che la sostanza (o più) attiva contenute nei prodotti siano incluse in Annex I o IA della stessa Direttiva. Nella valutazione ambientale sono inclusi gli effetti sugli organismi non bersaglio, che sono giudicati inaccettabili quando la concentrazione del prodotto predetta nel comparto (esposizione, PEC, *Predicted Effect Concentration*) è maggiore della concentrazione predetta senza effetto per gli organismi (effetti, PNEC, *Predicted No Effect Concentration*), cioè quando il rapporto PEC/ PNEC è maggiore di 1, indicando rischio. Viene inoltre valutato il potenziale di bioaccumulo negli organismi acquatici e terrestri e il rischio di avvelenamento secondario di uccelli e mammiferi attraverso la catena alimentare.

Poiché i prodotti biocidi sono spesso costituiti da miscele composte da una o più sostanze attive e molti ulteriori ingredienti, la loro valutazione del rischio può essere più complessa di quella delle singole sostanze attive nell'ambito del programma di revisione. Va sottolineato infatti che il contenuto del dossier sul prodotto presentato ai fini dell'inclusione della sostanza attiva in Annex I ha lo scopo di dimostrare l'uso sicuro della sostanza attiva nel prodotto, pertanto i rischi dei coformulanti o altre sostanze attive presenti nel prodotto non sono valutati in questa fase. Al contrario, nella valutazione di un prodotto ai fini della sua autorizzazione si devono prendere in esame i rischi posti dalle sostanze attive (una o più) e da qualsiasi sostanza potenzialmente pericolosa o prodotto di degradazione o prodotto di reazione nei vari comparti ambientali interessati.

La Direttiva 98/8/EC (1) non fornisce una singola procedura armonizzata per la valutazione e autorizzazione dei prodotti biocidi da parte degli Stati Membro mentre d'altro canto prevede il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni dei prodotti tra gli Stati Membro. Poiché fino al 14 maggio 2014, per i prodotti contenenti sostanze attive non incluse in Allegato 1/1A, i Paesi Membri possono continuare ad applicare le procedure nazionali, ove esistenti, si possono anticipare problemi dovuti alle differenze di approccio tra gli Stati, da attribuire allo sviluppo insufficiente di alcune procedure di valutazione e carenze nei documenti guida esistenti. Il presente articolo illustra alcune problematiche della valutazione del rischio per gli organismi non bersaglio, tenendo conto degli orientamenti emersi nel giro di consultazione tra i Paesi Membri e quelli espressi nelle riunioni tecniche sui biocidi durante sessioni dedicate.

## Dati ecotossicologici richiesti

Ai fini dell'autorizzazione di un prodotto biocida chimico l'Impresa richiedente deve presentare un dossier secondo quanto richiesto negli Allegati IIA e IIIA della Direttiva 98/8/EC (1) per ogni sostanza attiva contenuta nel prodotto e un dossier secondo le richieste degli Allegati IIB e IIIB della stessa Direttiva per il prodotto. Il documento guida di riferimento è il *TNsG on Data Requirements* (2), che fornisce dettagli sul set minimo di dati ecotossicologici dovuti per tutte le sostanze e tipi di prodotto, quelli specifici per le varie tipologie di prodotto e quelli addizionali necessari per approfondire il profilo ecotossicologico o affinare il rischio. Per le sostanze potenzialmente pericolose devono essere fornite tutte le informazioni disponibili provenienti da fonti quali: basi di dati, manuali, pubblicazioni o documenti scientifici, informazioni sulla sicurezza (*Safety Data Sheet*).

Per quanto riguarda le sostanze attive, è possibile per l'Impresa presentare il pacchetto di dati già valutato nel Rapporto dell'Autorità Competente (CAR, *Competent Authority Reports*) per l'inclusione di ogni sostanza attiva nell'Allegato I. In ogni caso è fondamentale che per il prodotto di cui si richiede l'autorizzazione siano disponibili dati adeguati agli usi proposti, pertanto è necessaria una attenta valutazione della trasferibilità dei dati. Se gli usi del prodotto da autorizzare sono diversi da quello considerato nel CAR per il prodotto rappresentativo, potranno rendersi necessari ulteriori dati tossicologici relativi a organismi presenti in altri compatti ambientali potenzialmente esposti alla sostanza attiva. In alternativa, l'Impresa può presentare un dossier diverso da quello valutato nel CAR. In questo caso i dati ecotossicologici sarebbero diversi da quelli indicati nella Lista degli *End-point* (LOEP) pubblicata dalla Commissione Europea. A tale riguardo va considerato che, anche se la tendenza è quella di usare i dati più conservativi, uno studio recente potrebbe essere più affidabile di quello valutato nel CAR. Inoltre, per la derivazione della PNEC potrebbe essere appropriato valutare tutti i dati disponibili nel loro insieme. La Commissione presenterà una proposta per una procedura ufficiale di aggiornamento della LOEP.

I dati ecotossicologici richiesti per il prodotto dipendono largamente dalla natura del prodotto. Nel caso in cui il prodotto consista in una sostanza attiva con un semplice diluente, la sua valutazione si baserà sulla tossicità della sostanza attiva in accordo con il *TNsG on Annex I inclusion* (3) e il *Technical Guidance Document on Risk Assessment* (TGD) (4). Qualora l'informazione sulla tossicità della sostanza attiva nel prodotto non sia estrapolabile da quella sulla sostanza attiva da sola, il *TNsG on data requirements* (2) prevede che vengano forniti dati sulla tossicità del prodotto. Infatti, la formulazione o la tecnica di applicazione del prodotto possono influire sul destino e comportamento della sostanza attiva nell'ambiente, sui suoi effetti o la sua biodisponibilità in modo tale da alterare le conclusioni di rischio, oppure le sostanze

attive possono interagire dando luogo a effetti sinergici, che verrebbero sottovalutati se le sostanze fossero valutate singolarmente. In questa eventualità, bisogna distinguere due casi:

1. *Il prodotto viene rilasciato direttamente in un comparto.*

In questo caso gli studi ecotossicologici devono essere condotti con il prodotto *in toto* sugli organismi del comparto interessato (per il comparto acqua, test acuti su pesci e invertebrati e test di inibizione della crescita su alghe).

La strategia sperimentale è in discussione a livello europeo e fa riferimento ai modelli di tossicità combinata delle miscele (vedi anche il capitolo “Caratterizzazione del rischio di un prodotto”). Nel modello “addizione della concentrazione” ogni sostanza contribuisce alla tossicità totale di una miscela in proporzione alla sua concentrazione. È stato proposto di richiedere in prima battuta solo un test sul prodotto condotto sulla specie più sensibile alla sostanza attiva per verificare se il modello di “addizione della concentrazione” sia applicabile e solo in caso negativo, qualora cioè gli effetti del prodotto non possono essere predetti dagli effetti delle sostanze attive e potenzialmente pericolose, richiedere ulteriori test sul prodotto. In alternativa, il modello additivo potrebbe essere verificato con test sulle sostanze attive e rilevanti, per evitare i problemi della sperimentazione con i prodotti, o i test sul prodotto potrebbero essere richiesti solo se ci sono indicazioni/informazioni di possibili effetti sinergici.

Va considerato inoltre che per il prodotto solo i test acuti hanno rilevanza, mentre per gli effetti tossici a lungo termine i dati sulla sostanza attiva sono più rilevanti.

2. *La composizione del prodotto cambia significativamente prima di raggiungere un comparto.*

Questo caso viene illustrato molto chiaramente dai preservanti del legno, per i quali il rilascio nei compatti acqua e suolo avviene attraverso la lisciviazione del legno trattato durante il deposito e uso. Poiché ogni componente del prodotto avrà un diverso comportamento di lisciviazione, la composizione del percolato sarà diversa da quella del prodotto di partenza e pertanto la misura della tossicità del prodotto *in toto* non sarebbe appropriata. In questi casi devono essere valutati separatamente tutti i componenti rilevanti, per ognuno dei quali si calcolerà la PEC e PNEC (vedi anche il capitolo “Caratterizzazione del rischio di un prodotto”).

È stato proposto che, in caso esistano indicazioni di deviazioni dal modello (quando la tossicità del prodotto o del percolato – nel caso dei preservanti del legno – è maggiore della somma della tossicità dei componenti di un fattore X o il modo d’azione delle sostanze attive suggerisce possibili effetti sinergici), si possa in prima battuta applicare un ulteriore fattore di valutazione alla PNEC di ogni singolo componente. Se la somma dei singoli rapporti PEC/PNEC indica rischio, si potrebbero richiedere ulteriori test di tossicità con il *leachate* (percolato). In ogni caso non c’è ancora una posizione unanime su quale dovrebbe essere il fattore minimo tra tossicità misurata e predetta per concludere una sinergia degli effetti e inoltre i test con il percolato sono complicati e non esiste una guida.

Ulteriori incertezze nel valutare la completezza del pacchetto di dati ecotossicologici emergono da contraddizioni rilevabili nei documenti guida esistenti. Ad esempio, la necessità di eseguire test su specie marine di pesci, invertebrati e alghe, sia sulla sostanza attiva che sul prodotto, nel caso di rilascio diretto del prodotto in mare, è espressamente indicata nel *TNsG on data requirements* (2), mentre il documento guida per la valutazione del rischio (4) indica la possibilità di usare indifferentemente i dati su organismi di acqua dolce e salata. Analoga contraddizione riguarda gli organismi del suolo, per i quali il TGD (4) prevede, in assenza di dati, l’applicazione del metodo di ripartizione all’equilibrio.

## Deroghe

Il *TNSG on data requirements* (2) prevede che in alcune occasioni sia possibile, da parte dell'Impresa, giustificare adeguatamente l'assenza di uno o più studio tra quelli richiesti, in base alla impossibilità tecnica di eseguire il test, la disponibilità di altri dati adeguati, considerazioni scientifiche o limitata esposizione e tossicità. La guida è comunque poco chiara sull'applicazione della deroga ai requisiti. Come regola generale i dati ecotossicologici del set di base non possono essere evitati.

L'esperienza ha insegnato che per alcuni tipi di prodotto la richiesta di dati sul prodotto non è giustificata. Per esempio, per i rodenticidi è richiesto uno studio di tossicità acuta e uno di accettazione dell'esca sugli uccelli. Poiché le valutazioni fatte fino ad oggi sulle sostanze attive rodenticide anticoagulanti mostrano un elevato rischio di avvelenamento primario e secondario (e nonostante questo le sostanze sono incluse in Allegato I in base a considerazioni di rischio/ beneficio con l'obbligo di adottare misure di mitigazione del rischio), ulteriori test sul prodotto sarebbero inutili e gli Stati Membro hanno espresso accordo nel ritenerli derogabili.

Nel giugno 2009 la Commissione delle Comunità Europee ha pubblicato la proposta di un nuovo Regolamento relativo all'immissione sul mercato e all'uso dei biocidi (5), che entrerà in vigore il primo gennaio 2013 e andrà a sostituire la Direttiva 98/8/EC (1). La proposta modifica i requisiti in materia di dati e formalizza la possibilità di proporre e accettare modifiche dei requisiti (anche dei dati del set minimo di base), ponendo enfasi sulla riduzione della sperimentazione animale, in linea con la recente normativa comunitaria in materia di sostanze chimiche e prodotti fitosanitari. A tale scopo chiarisce che i test debbano essere condotti solo se veramente necessari, istituisce l'obbligo di condividere i dati su vertebrati tra le Imprese, incoraggia la condivisione di tutti i test con animali, e definisce le condizioni di deroga ai requisiti sui dati, ricorrendo alle informazioni esistenti e con l'adozione di un nuovo approccio per i biocidi a basso rischio.

## Valutazione degli studi e derivazione della PNEC

La derivazione della PNEC si basa su quegli studi presentati dall'Impresa che, dopo una valutazione scientifica esperta, sono giudicati affidabili e accettabili. I documenti di riferimento sono: TGD (4), *TNsG on Product Evaluation* (6), *TNsG on Dossier Preparation and Study Evaluation* (7). Inoltre, al fine di chiarire gli approcci di valutazione e garantire uniformità tra gli Stati Membro, documenti su specifici aspetti sono stati concordati durante le riunioni tecniche. Nei casi di lacune nella metodologia di valutazione dei biocidi, si può fare riferimento agli approcci adottati nell'ambito di altre Direttive, come ad esempio quella dei prodotti fitosanitari (8). Può essere inoltre appropriato prendere in considerazione le raccomandazioni della guida REACH (*Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals*) - parti B, C, E e sezioni R6, R7a-c, R10, R11, R19 (9), che rappresenta un avanzamento del TGD (4) in quanto riflette le conoscenze scientifiche e tecniche attuali.

Bisogna sottolineare che l'esecuzione dei test sui prodotti può presentare notevoli difficoltà a causa del numero e varietà degli ingredienti presenti, pertanto è importante che vengano approntate linee guida, ad oggi mancanti. Lacune nelle guide per i biocidi sono riscontrabili per alcuni test di livello superiore (microcosmo/mesocosmo) per i quali mancano adeguate procedure di valutazione. Nel caso di api e artropodi, la Direttiva 98/8 (1) non indica quali studi di livello superiore possono essere presentati dall'Impresa, e come devono essere condotti e la procedura di caratterizzazione del rischio non è sufficientemente elaborata. La normativa richiede che venga stimata la possibilità di formazione di metaboliti a seguito dell'uso previsto del prodotto, ma non è chiaro quando debbano essere forniti i dati e come questi debbano essere valutati.

La PNEC viene derivata per tutti quei compatti che sono possibilmente esposti. Si prendono in considerazione il comparto acuatico di acqua dolce e marina (pesci, invertebrati, alghe, piante), gli impianti di trattamento degli scarichi (attività microbica), i sedimenti (invertebrati bentonici), il comparto terrestre (vermi e artropodi terrestri, piante, attività microbica), api e altri artropodi utili, uccelli e mammiferi. Nella maggioranza dei casi la PNEC è calcolata utilizzando un approccio deterministico, cioè dividendo il dato di tossicità più basso (*end-point* relativo all'organismo più sensibile) per un fattore (1-1000) la cui grandezza dipende dal numero e tipo di dati a disposizione (gruppi tassonomici rappresentati, test a breve o lungo termine) e riflette l'incertezza nel predire la concentrazione “senza effetto”. Qualora si abbiano a disposizione molti dati si tossicità su un numero adeguato di gruppi tassonomici rappresentativi di un comparto (situazione più probabile per la sostanza attiva che per il prodotto), la PNEC può essere derivata attraverso l'approccio probabilistico, che consiste nel determinare il valore medio del quinto percentile (HC5 - concentrazione pericolosa per il 5% delle specie) di una curva di distribuzione cumulativa della tossicità e applicare a questa un fattore (1-5) per tener conto dell'incertezza della HC5. L'applicabilità del metodo è esplicitata nel TGD (4) per il comparto acuatico, mentre per gli organismi del suolo non è stata ancora elaborata.

Nella pratica valutativa, così come avviene per i prodotti fitosanitari, la PNEC di un prodotto è basata sul valore minore tra quello ottenuto dal test di tossicità con il prodotto e quello calcolato sulla base dei dati di tossicità delle singole sostanze attive.

## Caratterizzazione del rischio

I principi e le procedure di valutazione del rischio per l'autorizzazione dei prodotti sono indicate nel documento guida *TNsG on Product Evaluation* (6). Data la complessità di alcuni prodotti, particolare attenzione va posta alla possibilità di effetti additivi e sinergici tra i componenti e ai processi di degradazione/reazione nei compatti ambientali che può dar luogo a metaboliti/prodotti pericolosi.

Nel caso in cui il prodotto venga rilasciato direttamente in un comparto, si considerano i risultati dei test con il prodotto *in toto*. Sia la PEC che la PNEC sono relativi al prodotto *in toto*, pertanto la caratterizzazione del rischio è fatta per il prodotto:

$$(PEC/PNEC)_{\text{prodotto}} = PEC_{\text{prodotto}} / PNEC_{\text{prodotto}}$$

Tale approccio non è comunque possibile per tutti i compatti (vedi anche il capitolo “Dati tossicologici richiesti”).

Nel caso di prodotti la cui composizione cambia significativamente prima di raggiungere un comparto, il rapporto di rischio per il prodotto sarà dato dalla sommatoria dei rapporti di rischio PEC/PNEC di ogni componente.

$$(PEC/PNEC)_{\text{prodotto}} = \sum (PEC/PNEC)_{\text{componenti}}$$

Si applica in pratica il modello di “addizione della concentrazione” che si è dimostrato valido per molte miscele di pesticidi, incluse combinazioni di sostanze con diverso modo d’azione, e pertanto può essere considerato estendibile anche ai prodotti biocidi. In altre parole, con questo approccio si assume che non ci siano interazioni tra i componenti e pertanto gli effetti di un prodotto possono essere valutati in base agli effetti dei singoli componenti, considerando cioè azioni indipendenti.

Resta comunque aperto il problema di stimare possibili effetti sinergici tra i componenti del prodotto, in quanto le interazioni tra essi non sono sempre prevedibili. La dimostrazione dell'applicabilità del modello additivo è a carico dell'Impresa ed ha implicazioni sulla richiesta di dati (vedi capitolo “Dati tossicologici richiesti”).

Le caratterizzazione del rischio è un processo iterativo. Nel caso il rapporto PEC/PNEC indichi un rischio inaccettabile, è possibile affinare in primo luogo la PEC, stimando concentrazioni di esposizione più realistiche, e quindi la PNEC, attraverso studi ecotossicologici supplementari mirati. È anche previsto che l'uso di un prodotto possa essere autorizzato a condizione che vengano rispettate misure di mitigazione del rischio, ad esempio, nel caso di un deposito di legname trattato con preservanti del legno, il rischio per gli organismi del suolo può essere limitato attraverso l'impermeabilizzazione del terreno.

La Direttiva prevede che, qualora non sia possibile derivare un rapporto PEC/PNEC, la caratterizzazione del rischio sia condotta attraverso una valutazione qualitativa della probabilità di osservare effetti a seguito degli scenari esplosivi previsti.

## Sviluppi

Al fine garantire una valutazione uniforme dei diversi prodotti, anche in considerazione del mutuo riconoscimento delle autorizzazioni tra gli Stati Membro è urgente armonizzare le richieste di dati e le procedure di valutazione. Per gli aspetti ambientali questa necessità è particolarmente sentita, per ovviare al margine di soggettività nell'affrontare diversi aspetti della valutazione a causa di lacune nei documenti guida, alcuni ancora in via di sviluppo, e delle contraddizioni talvolta riscontrate tra i vari documenti, che danno adito a diverse interpretazioni. Al momento della stesura del presente articolo, è in via di elaborazione il primo “Manuale europeo di valutazione per l'autorizzazione dei prodotti biocidi”, inteso come documento conciso con riferimenti a documenti guida esistenti (EU, OECD), che fornirà indicazioni sui criteri per la scelta dei dati da richiedere, le strategie sperimentali e sui metodi più appropriati di valutazione e caratterizzazione del rischio. L'incarico è stato affidato all'Olanda, che utilizza il Manuale nazionale di valutazione come documento di partenza, integrandolo con i commenti e contributi dei Paesi Membri. La sezione ambientale sarà completata entro la metà del 2011.

Presso la Commissione, sono attivi gruppi di lavoro per discutere l'autorizzazione di gruppi di prodotti biocidi contenenti la stessa sostanza attiva (rodenticidi e preservanti del legno inclusi in Allegato 1), al fine di armonizzare l'approccio degli Stati Membro in questa prima fase.

Tra le azioni future, sarà necessario tener conto delle interconnessioni all'interno della normativa comunitaria. Per il comparto acquatico, la politica di autorizzazione dei prodotti biocidi dovrà tener conto dell'applicazione della Direttiva quadro sulle acque (Direttiva 2000/60/EC), in considerazione della inevitabile contaminazione delle acque a seguito del loro uso, del monitoraggio delle concentrazioni ambientali e della necessità di raggiungere i criteri di qualità previsti per i corpi idrici. Inoltre è importante discutere l'uso sostenibile dei biocidi e incoraggiare lo sviluppo di biocidi a basso impatto ambientale.

## Bibliografia

1. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. L 123 del 24 aprile 1998. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1998:123:0001:0063:IT:PDF>; ultima consultazione 29/04/2011.

2. Europa. Commissione delle Comunità Europee. *TNsG. Technical Guidance Document in support of the Directive 98/8/EC concerning the placing of Biocidal Products on the Market. Guidance on Data Requirements for Active Substances and Biocidal Products.* 2000. Disponibile all'indirizzo: [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL\\_NOTES\\_FOR\\_GUIDANCE/TNsG\\_DATA\\_REQUIREMENTS/TNsG-Data-Requirements.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL_NOTES_FOR_GUIDANCE/TNsG_DATA_REQUIREMENTS/TNsG-Data-Requirements.pdf); ultima consultazione 12/5/2011.
3. Europa. Commissione delle Comunità Europee. *TNsG on Annex I inclusion. Technical Notes for Guidance in support of Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Principles and Practical Procedures for the inclusion of active substances in Annexes I, IA and IB.* ECB, February 2008. Disponibile all'indirizzo: [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL\\_NOTES\\_FOR\\_GUIDANCE/TNsG\\_ANNEC\\_I\\_INCLUSION/TNsG-Annex-I-Inclusion.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL_NOTES_FOR_GUIDANCE/TNsG_ANNEC_I_INCLUSION/TNsG-Annex-I-Inclusion.pdf); ultima consultazione 12/5/2011.
4. Europa. Commissione delle Comunità Europee. *Technical Guidance Document on risk assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission regulation (EC) No 1488/94 on risk assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Part II, Chapter 3: Environmental Risk Assessment.* European Commission, Joint Research Centre, ex-Europeans Chemicals Bureau (ECB), 2003. Disponibile all'indirizzo: [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/TECHNICAL\\_GUIDANCE\\_DOCUMENT/tgdpart2\\_2ed.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/TECHNICAL_GUIDANCE_DOCUMENT/tgdpart2_2ed.pdf); ultima consultazione 12/5/2011.
5. Europa. Commissione delle Comunità Europee. *Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo all'immissione sul mercato e all'uso dei biocidi.* COM(2009) 267 definitivo 12.6.2009. 2009/0076 (COD). Brussels 12 giugno 2009.
6. Europa. Commissione delle Comunità Europee. *Technical Notes for Guidance in support of Annex VI of Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Common principles and practical procedures for the authorisation and registration of products.* ECB, February 2008. Disponibile all'indirizzo: [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL\\_NOTES\\_FOR\\_GUIDANCE/TNsG\\_PRODUCT\\_EVALUATION/TNsG-Product-Evaluation.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL_NOTES_FOR_GUIDANCE/TNsG_PRODUCT_EVALUATION/TNsG-Product-Evaluation.pdf); ultima consultazione 12/5/2011.
7. Europa. Commissione delle Comunità Europee. *Technical Notes for Guidance on Dossier Preparation including preparation and evaluation of study summaries under Directive 98/8/EC Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market.* ECB, February 2008. Disponibile all'indirizzo: [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL\\_NOTES\\_FOR\\_GUIDANCE/TNsG\\_ON\\_DOSSIER\\_PREPARATION\\_AND\\_STUDY\\_EVALUATION/TNsG\\_DOSSIER\\_PREPARATION\\_PDF/TNsG\\_DOSSIER\\_PREPARATION\\_Part\\_I.pdf](http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/Biocides/TECHNICAL_NOTES_FOR_GUIDANCE/TNsG_ON_DOSSIER_PREPARATION_AND_STUDY_EVALUATION/TNsG_DOSSIER_PREPARATION_PDF/TNsG_DOSSIER_PREPARATION_Part_I.pdf); ultima consultazione 12/5/2011.
8. Europa. Direttiva 91/414/CEE 15 luglio 1991. Direttiva del Consiglio, del 15 luglio 1991, relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 230, 19 agosto 1991.
9. European Chemical Agency (ECHA). *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Guidance on the different processes under REACH.* Disponibile all'indirizzo: [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm?time=1305561908](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1305561908); ultima consultazione 12/5/2011.
10. Europa. Direttiva 2000/60/CE 23 ottobre 2000. Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 327/1, 22 dicembre 2000.