

IL DOSSIER PER UN PRODOTTO BIOCIDA

Raffaella Cresti

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Direttiva 98/8/CE

La Direttiva 98/8/EC (1) (BPD) rappresenta la base normativa sia del programma di revisione delle sostanze attive ad azione biocida che per il successivo processo di autorizzazione o registrazione dei prodotti biocidi. La norma stabilisce che, una volta terminato il programma di revisione delle sostanze attive, nessun prodotto potrà essere immesso sul mercato se non autorizzato in accordo con i requisiti della BPD. In caso di prodotto biocida contenente più principi attivi, sarà possibile autorizzarlo ai sensi della BPD solo nel momento in cui l'ultima sostanza attiva sarà stata inclusa in Allegato I(A).

Diversi sono gli articoli della BPD che fanno esplicito riferimento al processo di autorizzazione registrazione dei prodotti. In particolare, all'Articolo 5(1) ("Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione") vengono riportate le condizioni che per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato che indicano come uno Stato Membro potrà autorizzare un prodotto biocida solo se le sostanze attive in esso contenute siano già state incluse nell'Allegato I(A) della BPD. Inoltre, all'Articolo 15(2) ("Deroghe ai requisiti") si stabilisce che possono essere concesse autorizzazioni provvisorie, della durata non superiore ai tre anni, ai prodotti contenenti nuove sostanze attive (es. sostanze attive non presenti sul mercato alla data del 14 maggio 2000) non ancora incluse nell'Allegato I(A). Tale autorizzazione viene concessa soltanto a condizione che vengano soddisfatti i requisiti di cui all'Articolo 5(1) e all'Articolo 10 della BPD.

Infine, l'Articolo 16 ("Misure transitorie") dispone che i prodotti contenenti sostanze attive esistenti (es. sostanze attive presenti sul mercato alla data del 14 maggio 2000) possono essere immessi e/o mantenuti sul mercato per un periodo di 10 anni secondo le norme nazionali, finché le sostanze non vengono incluse nell'Allegato I(A). In questo modo la BPD poneva come il termine ultimo per il completamento del programma di revisione delle sostanze attive alla data del 14 maggio 2010. In realtà non essendo stato possibile rispettare tale scadenza, il Regolamento CE 470/2009 (2) del Parlamento Europeo e del Consiglio (cosiddetta *Mini revisione della BPD*) ha prorogato di quattro anni la conclusione del programma di revisione, portando la data entro la quale si dovrà esaurire il periodo transitorio al 14 maggio 2014.

In caso di non-inclusione di una sostanza attiva per un determinato prodotto-tipo, entro 12 mesi dalla pubblicazione della Decisione di non-inclusione si procede con il ritiro dal mercato di tutti i prodotti appartenenti a quella tipologia d'uso e contenenti la sostanza attiva in oggetto.

Definizioni

La Direttiva 98/8/EC (BPD) consente agli Stati Membro l'immissione sul mercato dei prodotti biocidi attraverso il rilascio di diversi atti amministrativi: l'autorizzazione, la registrazione e il mutuo riconoscimento. L'Autorizzazione è un atto amministrativo mediante il quale l'Autorità Competente di uno Stato Membro, a seguito di una domanda inoltrata da un richiedente, autorizza l'immissione sul mercato di un prodotto biocida nel suo territorio o in una parte di esso. In caso di registrazione, l'autorità competente di uno Stato Membro, ricevuta una domanda da parte di un richiedente, autorizza attraverso un atto amministrativo, l'immissione

sul mercato di un prodotto biocida a basso rischio, incluso cioè nell'Allegato IA della BPD. Il mutuo riconoscimento è un sistema di autorizzazioni che si basa sul principio del riconoscimento reciproco per cui un biocida già autorizzato o registrato in uno Stato Membro è autorizzato in un altro Stato Membro attraverso una procedura semplificata. Il mutuo riconoscimento non può essere concesso a prodotti autorizzati in via provvisoria.

Struttura del dossier

L'Autorizzazione (o Registrazione) di un prodotto biocida ricade sotto la responsabilità del singolo Stato Membro. Il pre-requisito all'autorizzazione/registrazione del prodotto è l'inclusione della sostanza attiva in esso contenuta in Allegato I(A) della Direttiva 98/8/EC (BPD). Sebbene la sostanza attiva sia già stata valutata e inclusa in Allegato I(A) della BPD, al momento della presentazione del dossier per il prodotto, gli usi previsti determinano il tipo di dati richiesti (*Data requirements*). Pertanto, nel predisporre il dossier va tenuto conto di diversi fattori, tra cui:

1. il richiedente deve assicurare l'accesso (attraverso la Lettera di accesso) agli studi del *Competent Authority Report (CAR)* sulla sostanza attiva, laddove applicabile;
2. i dati forniti sul prodotto devono essere specifici rispetto agli usi previsti;
3. le indicazioni riportate nell'*Assesment Report (o Document I)* del CAR (*Ch. 3.3 "Elements to be taken into account during product authorization"*) per la sostanza attiva devono essere soddisfatte;
4. se il produttore della sostanza attiva è diverso rispetto a quello che ha partecipato al programma di revisione, fornendo la sostanza attiva inclusa in Allegato I(A), deve essere valutata l'equivalenza tecnica tra le due diverse fonti (es. sostanze attive).

In generale, lo schema descritto nelle *TNsG on Dossier Preparation and Study Evaluation* (3) per la presentazione di un dossier per la sostanza attiva viene utilizzato per la richiesta di autorizzazione/registrazione di un prodotto (Figura 1). La principale differenza rispetto al lavoro svolto nell'ambito del programma di revisione attiene al fatto di non dover effettuare nuovamente la valutazione degli effetti sulla salute umana e sull'ambiente per le sostanze attive già incluse in Allegato I(A).

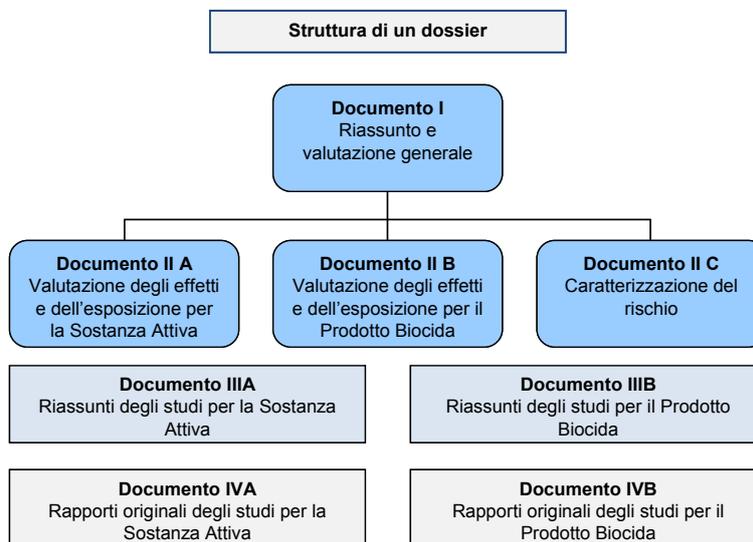


Figura 1. Struttura della documentazione (Dossier) richiesta per la domanda di autorizzazione o registrazione di un prodotto biocida

Document IVA/B – Test originali e Study Report (Rapporto di studio)

Il Document IVA/B (Doc. IVA/B) raccoglie tutti i rapporti di studio (*Study report*), i test originali (inclusi i dati pubblicati) e qualsiasi altra informazione sulla sostanza attiva (*Document IVA*) e sul prodotto biocida (Document IVB).

Rispetto alle informazioni e/o studi inclusi nel dossier, il richiedente ha la possibilità di indicare quali dati debbono essere considerati dati confidenziali ai sensi dell'Articolo 19 della BPD. In particolare, il richiedente indica come confidenziali le informazioni commercialmente sensibili.

Nel predisporre il dossier per un prodotto biocida, è possibile effettuare una ricerca bibliografica al fine di reperire dati di letteratura che possano essere utilizzati nella valutazione se soddisfano le seguenti condizioni:

1. I dati devono essere conformi alle disposizioni riportate all'Articolo 8 della BPD.
2. L'identità, la purezza e il profilo delle impurezze della sostanza attiva studiata nella pubblicazione devono essere confrontabili con quelle della sostanza attiva contenuta nel prodotto.
3. Gli studi devono essere condotti secondo linee guida internazionali (es. UE o OCSE) e secondo GLP (4), dove possibile, e qualsiasi deviazione deve essere giustificate in accordo con quanto stabilito all'Articolo 8(8).
4. Il rapporto sullo studio deve essere sufficientemente dettagliato da consentirne una valutazione della qualità.

Se le suddette condizioni sono soddisfatte, il richiedente può sostenere che i dati disponibili al pubblico sono adeguati ed è possibile evitare la ripetizione dei test. I dati di letteratura possono essere anche utilizzati anche come studi chiave (*key-studies*) a condizione che vengano soddisfatti i criteri di qualità.

Document III - Study Summaries (Riassunto degli studi)

Al richiedente viene chiesto di riassumere i dati e le informazioni presentati nei Doc. IVA e IVB secondo il format predisposto dalle *TNsG* all'interno dei cosiddetti *Study Summaries* che hanno lo scopo di:

1. Fornire un riassunto esaustivo dei test, degli studi chiave e di qualsiasi altra informazione richiesta dalla normativa.
2. Valutare i dati forniti in base alla loro validità e accettabilità in termini di qualità.
3. Consentire all'Autorità Competente di includere anche la propria valutazione attraverso l'approccio *all-in-one*.

Di tutti gli studi che il richiedente può fornire a livello di Doc.IVA e IVB, le linee guida richiedono che negli *Study Summaries* venga riportato un *key-study* per ciascun *endpoint* degli Allegati II e III della BPD. Lo studio chiave viene definito come “*a study regarded as sufficient and adequate to use for the risk assessment, and a key study must be summarized according to the study formats given in the TNsG on Dossier Preparation and Study Evaluation*”. In generale, i *key-studies* rispondono alle seguenti caratteristiche:

1. Studio condotto in accordo con GLP (dove possibile), le *TNsG on Data Requirements* (5) e *TGD on Risk Assessment* (6);
2. Approccio che consente di individuare per ogni *endpoint* in Allegato II e III della BPD almeno uno studio o una giustificazione accettabile;
3. Flessibilità per tener conto di situazioni particolari tali da rendere necessario l'utilizzo di studi con carenze ma essenziali o di supporto al *risk assessment*.

Se i risultati dei *non-key studies* sono considerati più critici di quelli ottenuti dai *key studies*, anche questi studi debbono essere riassunti nel dettaglio. Inoltre, gli studi vanno riassunti anche secondo il format del database IUCLID.

La mancata presentazione di uno studio deve essere giustificata (*Justification for non-submission*) sulla base delle seguenti motivazioni:

- *Technically not feasible* (tecnicamente non fattibile)
- *Scientifically unjustified* (scientificamente non giustificato)
- *Limited exposure* (esposizione limitata)
- *Other existing data* (altri dati esistenti)
- *Other justification* (altra giustificazione)

Per valutare la qualità di un test si utilizza il fattore di affidabilità (es. *Reliability indicators o Klimisch criteria*) il quale, sulla base delle caratteristiche dello studio, assegna un punteggio (7) che è così strutturato:

0 = Non applicabile.

1 = Studio condotto in conformità con i protocolli concordati, senza o con minime deviazioni dalle linee guida per i test standard e/o lievi carenze metodologiche, che non incidono sulla qualità dei risultati.

2 = Studio condotto in conformità con principi scientifici generalmente accettati, possibilmente con un rapporto incompleto o con carenze metodologiche, che non incidono sulla qualità dei risultati.

3 = Studio rilevanti carenze nel metodo e/o nel rapporto dello studio;

4 = Test o condizioni impostate nello studio non adatti, e/o insufficiente rapporto del metodo e/o dei risultati.

Gli studi con punteggi 1 o 2 possono essere considerati *key-studies* e usati nel *risk assessment* mentre quelli con punteggi 3 o 4 possono essere considerati solo in qualità di *supportive studies* per confermare quanto indicato negli studi chiave.

Document II - Risk Assessment (Valutazione del rischio)

La valutazione del rischio per il prodotto biocida viene effettuata secondo i principi stabiliti dalle “*Technical Guidance Document (TGD) on risk assessment for new and existing chemicals, and active biocidal substances*”. Gli elementi essenziali che compongono il processo di valutazione del rischio sono:

- *Exposure assessment* (valutazione dell’esposizione)
- *Hazard identification* (valutazione del pericolo)
- *Dose-response assessment* (valutazione della dose-risposta)
- *Risk characterization* (caratterizzazione del rischio).

La reciproca dipendenza delle diverse fasi su cui si basa il *risk assessment*, sia per la sostanza attiva sia per il prodotto biocida, ha comportato la necessità di raccogliere la documentazione della valutazione all’interno di una struttura a moduli. In conseguenza a ciò il Document II è costituito da tre diversi moduli:

- Document IIA (Doc.IIA): valutazione degli effetti per tutte le sostanze attive contenute nel prodotto. Gli effetti sulla salute umana e sull’ambiente per le sostanze attive già incluse in Allegato I(A) non vanno rivalutati. Perciò i documenti (Doc.IIA) inclusi nei fascicoli per l’inclusione in Allegato I della sostanza attiva devono essere usati come base per la valutazione degli effetti per il prodotto.
- Document IIB (Doc.IIB): valutazione degli effetti e dell’esposizione per il prodotto biocida (incluse le sostanze potenzialmente pericolose). Dati specifici per il prodotto devono essere forniti, riassunti e valutati dal richiedente. Laddove possibile, il richiedente

può adottare o adattare parti del Doc.IIB predisposto per l'inclusione in Allegato I della sostanza attiva. Nel caso di sostanze a basso rischio la valutazione degli effetti è limitata ai dati per la sostanza attiva.

- Document IIC (Doc.IIC): caratterizzazione del rischio per il prodotto biocida. Laddove possibile, il richiedente può adottare o adattare parti del Doc.IIC predisposto per l'inclusione in Allegato I della sostanza attiva. La caratterizzazione del rischio deve essere condotta per tutti i tipi di utilizzo per i quali si richiede l'autorizzazione del prodotto.

Document I – Overall Summary and Assessment (valutazione e riassunto generale)

Lo scopo di questo documento è quello di fornire una panoramica del contesto in cui viene presentato il dossier, la valutazione dei dati forniti, le conclusioni del *risk assessment* e la decisione in merito all'autorizzazione o registrazione.

Il documento (Doc. I) è costituito dai seguenti sotto-documenti:

- *Document I.1 – Application Form* (modulo di richiesta)
- *Document I.2 – Overall Summary and Conclusions* (riassunto generale e conclusioni)
- *Document I.3 – Proposal for the Decision* (proposta di decisione)
- *Annexes: List of Endpoints; List of Abbreviation; Check for Completeness.*

A differenza di un dossier presentato per l'Inclusione in Allegato I(IA) di una sostanza attiva, per un prodotto si può verificare che:

1. Il dossier, o parti di esso, possa non essere presentato ma sostituito da lettera di accesso;
2. Se sono presenti più sostanze attive, per ognuna deve essere presentato un dossier o una lettera di accesso;
3. La valutazione dell'efficacia deve essere comunque sempre effettuata per ciascuna tipologie d'uso.

Indipendentemente dai documenti sostituiti dalla lettera di accesso, il richiedente deve fornire almeno una caratterizzazione del rischio unitamente ad un riassunto e ad una valutazione generale.

Data requirements (dati richiesti)

Nel caso di richiesta di autorizzazione per l'immissione sul mercato di un prodotto biocida deve essere presentato un pacchetto di dati secondo quanto riportato dalla Direttiva 98/8/EC (BPD). Tali dati sono indicati negli Allegati IIB e IIIB della BPD stessa e si distinguono in due gruppi:

- *Common Core Data Set for (Chemical) Biocidal Products* (Allegato IIB) (dati essenziali comuni per prodotti biocidi a base di sostanze chimiche);
- *Additional Data Set for (Chemical) Biocidal Products* (Allegato IIIB) (dati addizionali per prodotti biocidi a base di sostanze chimiche).

Il *common core data set* rappresenta il pacchetto minimo di dati richiesto per tutte le sostanze e tipologie di prodotto (Tabella 1). Gli *additional data set* sono dati che devono essere forniti in funzione delle caratteristiche della sostanza attiva, della categoria di prodotto (es. *Product Type*, PT), del tipo di esposizione attesa per l'uomo, gli animali e l'ambiente, in funzione del tipo di utilizzo e del metodo di applicazione del prodotto.

Tabella 1. Dati richiesti per la domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato di un prodotto biocida

Common Core Data Set for (Chemical) Biocidal Products Allegato IIB	Data Requirement
1. Applicant	<p>1.1. Name and address, etc.</p> <p>1.2. Formulator of the biocidal product and the active substance(s) (names, addresses, including location of plant(s))</p>
2. Identity	<p>2.1. Trade name or proposed trade name, and manufacturer's development code number of the preparation, if appropriate</p> <p>2.2. Detailed quantitative and qualitative information on the composition of the biocidal product, e.g. active substance(s), impurities, adjuvants, inert components</p> <p>2.3. Physical state and nature of the biocidal product, e.g. emulsifiable concentrate, wettable powder, solution.</p>
3. Physical, chemical and technical properties	<p>3.1. Appearance (physical state, colour)</p> <p>3.2. Explosive properties</p> <p>3.3. Oxidising properties</p> <p>3.4. Flash-point and other indications of flammability or spontaneous ignition</p> <p>3.5. Acidity/alkalinity and if necessary pH value (1 % in water)</p> <p>3.6. Relative density</p> <p>3.7. Storage stability - stability and shelf-life. Effects of light, temperature and humidity on technical characteristics of the biocidal product; reactivity towards container material</p> <p>3.8. Technical characteristics of the biocidal product, e.g. wettability, persistent foaming, flowability, pourability and dustability</p> <p>3.9. Physical and chemical compatibility with other products including other biocidal products with which its use is to be authorised.</p>
4. Analytical methods for detection and identification	<p>4.1. Analytical method for determining the concentration of the active substance(s) in the biocidal product</p> <p>4.2. In so far as not covered by Annex II, Section 4.2, analytical methods including recovery rates and the limits of determination for toxicologically and ecotoxicologically relevant components of the biocidal product and/or residues thereof, where relevant in or on the following: (a) Soil; (b) Air; (c) Water (including drinking water); (d) Animal and human body fluids and tissues; (e) Treated food or feedstuffs</p>
5. Intended uses and efficacy	<p>5.1. Product type and field of use envisaged</p> <p>5.2. Method of application including description of system used</p> <p>5.3. Application rate and if appropriate, the final concentration of the biocidal product and active substance in the system in which the preparation is to be used, e.g. cooling water, surface water, water used for heating purposes</p> <p>5.4. Number and timing of applications, and where relevant, any particular information relating to geographical variations, climatic variations, or necessary waiting periods to protect man and animals</p> <p>5.5. Function, e.g. fungicide, rodenticide, insecticide, bactericide</p> <p>5.6. Pest organism(s) to be controlled and products, organisms or objects to be protected</p> <p>5.7. Effects on target organisms</p> <p>5.8. Mode of action (including time delay) in so far as not covered by Annex II, Section 5.4</p> <p>5.9. User: industrial, professional, general public (non-professional)</p> <p>5.10. The proposed label claims for the product and efficacy data to support these claims, including any available standard protocols used, laboratory tests, or field trials, where appropriate</p> <p>5.11. Any other known limitations on efficacy including resistance</p>

segue

continua

6. Toxicological studies	<p>6.1. <i>Acute toxicity</i> <i>For studies of Sections 6.1.1 to 6.1.3, biocidal products other than gases shall be administered via at least two routes, one of which should be the oral route. The choice of the second route will depend on the nature of the product and the likely route of human exposure.</i></p> <p>6.1.1. <i>Oral</i> 6.1.2. <i>Dermal</i> 6.1.3. <i>Inhalation</i> 6.1.4. <i>For biocidal products that are intended to be authorised for use with other biocidal products, the mixture of products, where possible, shall be tested for acute dermal toxicity and skin and eye irritation, as appropriate</i></p> <p>6.2. <i>Skin and eye irritation</i> 6.3. <i>Skin sensitisation</i> 6.4. <i>Information on dermal absorption</i> 6.5. <i>Available toxicological data relating to toxicologically relevant non-active substances (i.e., substances of concern)</i> 6.6. <i>Information related to the exposure of the biocidal product to man and the operator.</i> <i>Where necessary, the test(s) described in Annex II, shall be required for the toxicologically relevant non-active substances of the preparation.</i></p>
7. Ecotoxicological studies	<p>7.1. <i>Foreseeable routes of entry into the environment on the basis of the use envisaged</i> 7.2. <i>Information on the eco-toxicology of the active substance in the product, where this cannot be extrapolated from the information on the active substance itself</i> 7.3. <i>Available ecotoxicological information relating to ecotoxicological relevant non active substances (i.e. substances of concern), such as information from safety data sheets.</i></p>
8. Measures to be adopted to protect man, animals and the environment	<p>8.1. <i>Recommended methods and precautions concerning handling, use, storage, transport or fire</i> 8.2. <i>Specific treatment in case of an accident, e.g. first-aid measures, antidotes, medical treatment if available; emergency measures to protect the environment; in so far as not covered by Annex II, Title1, point 8.3.</i> 8.3. <i>Procedures, if any, for cleaning application equipment</i> 8.4. <i>Identity of relevant combustion products in cases of fire</i> 8.5. <i>Procedures for waste management of the biocidal product and its packaging for industry, professional users and the general public (non-professional users), e.g. possibility of reuse or recycling, neutralisation, conditions for controlled discharge, and incineration</i> 8.6. <i>Possibility of destruction or decontamination following release in or on the following: (a) Air, (b) Water, including drinking water, (c) Soil</i> 8.7. <i>Observations on undesirable or unintended side-effects, e.g. on beneficial and other non-target organisms</i> 8.8. <i>Specify any repellents or poison control measures included in the preparation that are present to prevent action against non-target organisms</i></p>
9. Classification, packaging and labelling	<p><i>Proposals for safety-data sheets, where appropriate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Hazard symbol(s)</i> - <i>Indications of danger</i> - <i>Hazard statements</i> - <i>Precautionary statements</i> - <i>Packaging (type, materials, size, etc.), compatibility of the preparation with proposed packaging materials to be included</i>
10. Summary and Evaluation Sections 2 - 9	

Per la registrazione dei prodotti a basso rischio, contenenti sostanza attiva incluse nell'Allegato IA, viene richiesto un pacchetto di dati ridotto. L'Articolo 8(3) della BPD in accordo con. Il fascicolo dovrà contenere le seguenti informazioni:

- i) richiedente:
 - 1.1. nome e indirizzo;
 - 1.2. fabbricanti del biocida e dei principi attivi (nomi e indirizzi, inclusa l'ubicazione dell'azienda produttrice del principio attivo);
 - 1.3. se opportuno, lettera di accesso ai dati pertinenti necessari;
- ii) identità dei biocidi:
 - 2.1. marchio di fabbrica;
 - 2.2. composizione completa del biocida;
 - 2.3. proprietà chimico-fisiche di cui all'articolo 5, paragrafo 1, lettera d);
- iii) usi previsti:
 - 3.1. tipo di prodotto (allegato V) e settore di impiego;
 - 3.2. categoria di utilizzatori;
 - 3.3. metodi di impiego;
- iv) dati relativi all'efficacia;
- v) metodi analitici;
- vi) classificazione, imballaggio ed etichettatura, compresa una bozza di etichetta;
- vii) scheda informativa in materia di sicurezza (ai sensi del regolamento REACH-*Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals*)

L'etichetta e la scheda di sicurezza debbono essere fornite nella lingua del Paese in cui si presenta la domanda di Registrazione (o Autorizzazione).

Bibliografia

4. 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.
5. Europa. Regolamento del Parlamento Europeo e Consiglio CE 470/2009 che stabilisce procedure comunitarie per la determinazione di limiti di residui di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale, abroga il regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio e modifica la Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 152/11, 16 Giugno 2009.
6. Europa. European Commission Joint Research. Institute for Health TNsG: *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 (Part I - Dossier Preparation)*. 2002. 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; ultima consultazione 24/05/2011.
7. Europa. Direttiva 2004/10/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11 febbraio 2004 concernente il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 50, 20 febbraio 2004.

8. Europa. European Commission. *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; ultima consultazione 12/5/2011.
9. Europa. European Commission. Joint Research Centre. European Chemicals Bureau. Institute for Health and Consumer Protection. *Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market. Part II*. Disponibile all'indirizzo: http://ecb.jrc.ec.europa.eu/documents/TECHNICAL_GUIDANCE_DOCUMENT/tgdpart2_2ed.pdf; ultima consultazione 24/05/2011.
10. Klimisch HJ, Andreae E, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data. *Reg Tox and Pharm* 1997;25:1-5.