

# **Valutazione del rischio chimico**

CdL Magistrale Interateneo in  
Scienze e Tecnologie per l'Ambiente e il Territorio  
Università di Udine e Università di Trieste

CdL Magistrale in Chimica  
Università di Trieste

Docente  
Pierluigi Barbieri

**SSD Chimica dell'ambiente e dei beni culturali, CHIM/12**

# *Valutazione del rischio chimico*

*Processo chimico*



*(Emissioni)*



*(Dispersione  
Trasferimenti di fase  
trasformazioni ambientali)*



*Esposizione / PEC*



***Valutazione  
del rischio***



*Valutazione degli **effetti** dell'esposizione  
a sostanze singole e a miscele /  
NOAEC /tossicologia*

# Valutazione della tossicità per la valutazione del rischio per la salute umana (RAoC cap.6)

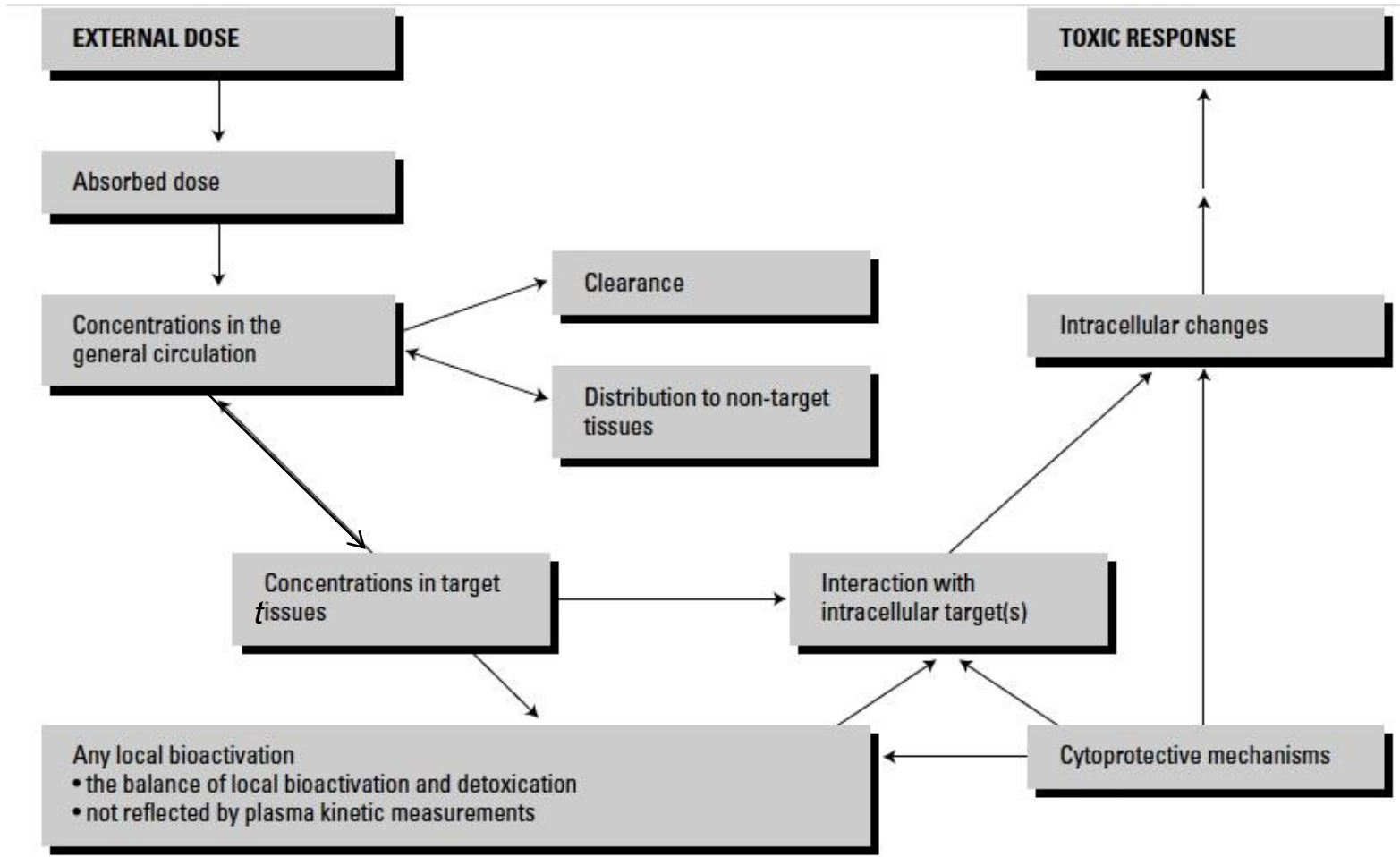


Figure 6.1. Processes leading to the generation of a toxic response [2].  
 Note: "Concentrations" refers to the relevant active form delivered by the general circulation and may be the parent compound or an active metabolite produced in another tissue and delivered to the target tissue or organ

# *S. Manahan "Toxicological Chemistry and Biochemistry"*

*CRC press (2003)*

Capitoli 6-7 per generalità

+ c. 10-19 per chimica tossicologica di specifiche sostanze chimiche



The image shows a Google search interface. The search bar contains the text "toxicological chemistry and biochemistry". Below the search bar, there are navigation tabs for "Web", "Immagini", "Shopping", "Maps", "Notizie", "Altro", and "Strumenti di ricerca". The "Web" tab is selected. Below the tabs, it says "Circa 24.900.000 risultati (0,49 secondi)". There are two search results listed. The first result is "Articoli accademici per toxicological chemistry and biochemistry" with a list of links to academic articles. The second result is "[PDF] toxicological chemistry and biochemistry - third edition" with a link to a PDF file and a brief description of the book.

GOOGLE toxicological chemistry and biochemistry

Web Immagini Shopping Maps Notizie Altro Strumenti di ricerca

Circa 24.900.000 risultati (0,49 secondi)

**Articoli accademici per toxicological chemistry and biochemistry**

Toxicological chemistry and biochemistry - Manahan - Citato da 237  
... insecticides: chemistry, biochemistry, and toxicology. - Kuhr - Citato da 374  
... chemistry of cigarette smoke and its toxicological ... - Church - Citato da 1290

[PDF] toxicological chemistry and biochemistry - third edition  
cdn.preterhuman.net/.../Biochemistry/Toxicological%20Chemistry%20an...  
Toxicological chemistry and biochemistry / by Stanley E. Manahan. ... The first edition of Toxicological Chemistry (1989) was written to bridge the gap between.  
Hai visitato questa pagina in data 21/04/15

**Tossicità** è la capacità di una specie chimica di provocare danno ad un organismo

In teoria, piccole dosi possono esser tollerate in considerazione della presenza di sistemi fisiologici di **omeostasi** (la capacità di mantenere stabilità fisiologica e psicologica) e **compensazione** (l'adattamento fisiologico e psicologico): detossificazione metabolica, adattamento e riparazione cellulare.

Al di sopra di **soglie di concentrazione/dose** per ciascuna specie chimica la capacità dell'organismo di compensare a stress tossici viene saturata, deviando dall'omeostasi e portando ad **effetti avversi, reversibili o irreversibili**, fino ad esiti letali.

**La via (route), la durata e la frequenza dell'esposizione** umana ad una sostanza dovrebbero esser un fattore principale nella valutazione dei pericoli; pericoli che non si manifestano per un modo d'esposizione possono diventare evidenti per un altro.

Nella valutazione degli effetti, è necessario **distinguere tra effetti avversi e non** ed associare l'entità dei danni all'esposizione; es dosi ripetute, **studi caso-controllo** ; *cambiamenti statisticamente significativi* o **“serio danno alla salute”?**

## DAL NORMALE ALLA PATOLOGIA

OMEOSTASI  
(Normale)

Piccolissime e continue modificazioni morfofunzionali in risposta a richieste e stimoli esterni o interni alla cellula stessa

ADATTAMENTO  
CELLULARE  
(Atrofia, Ipertrofia, Iperplasia)

Modificazioni morfofunzionali con cui la cellula risponde a stimoli fisiologici eccessivi o a particolari stati patologici

DANNO CELLULARE

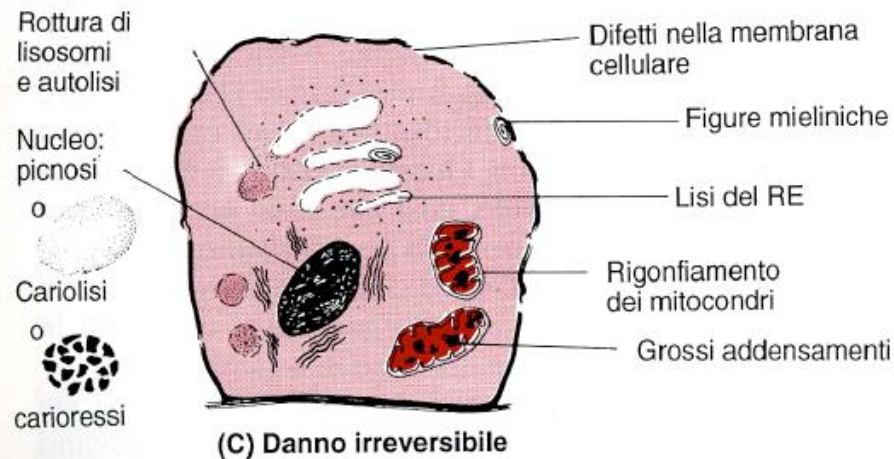
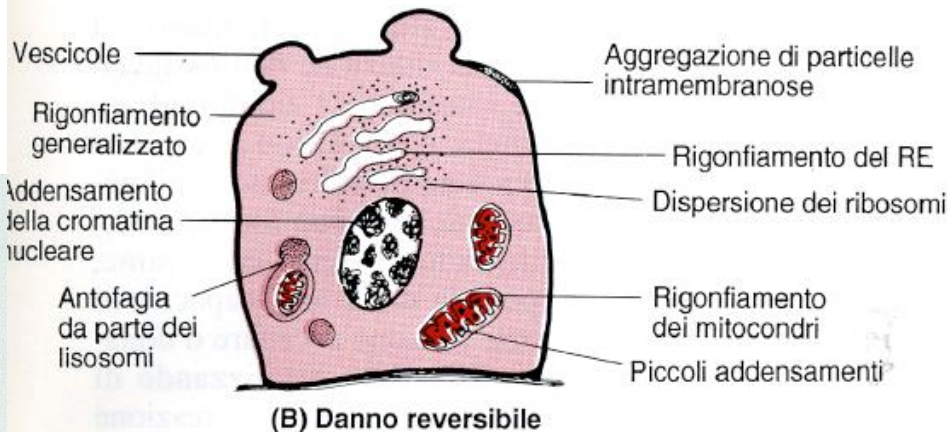
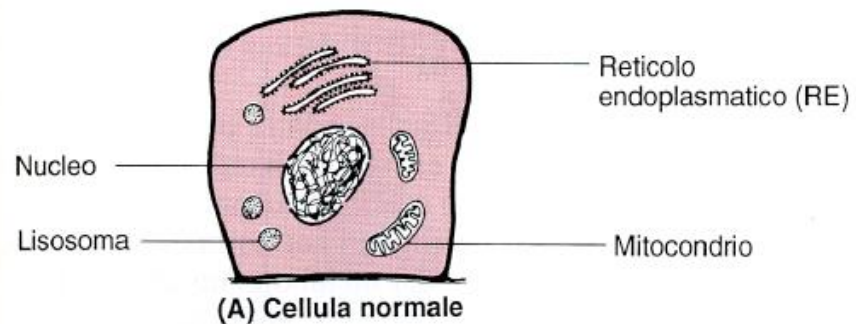
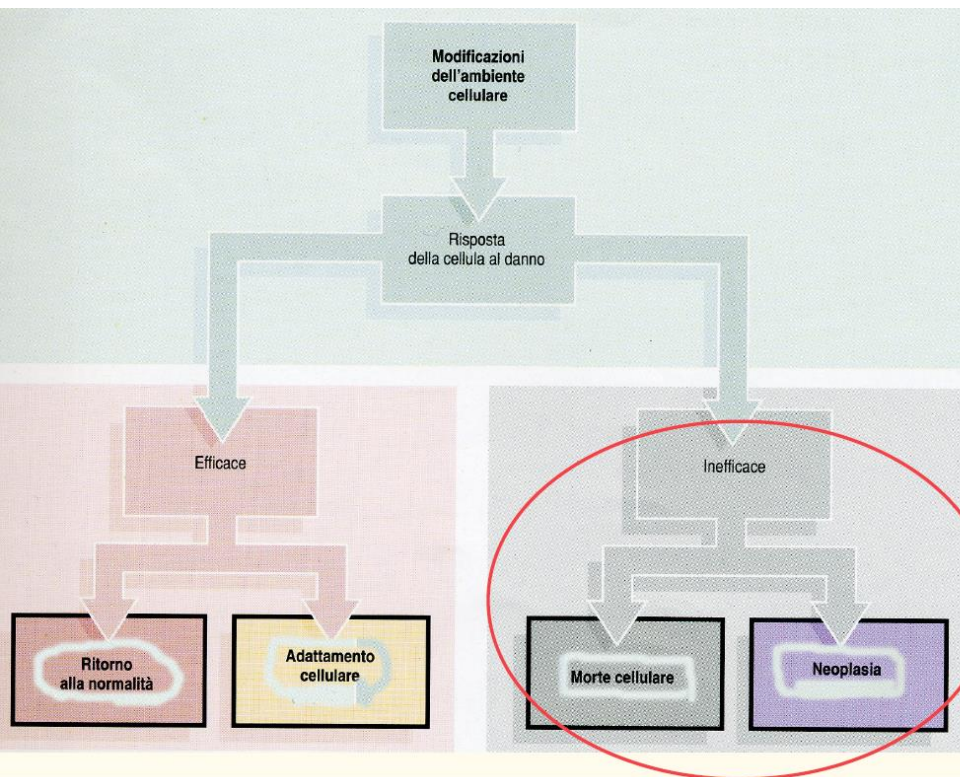
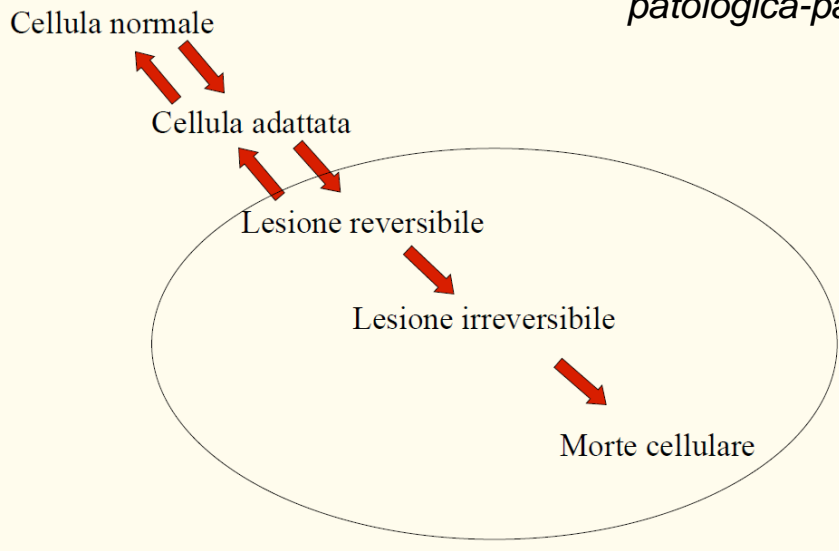
Modificazioni che si verificano nella cellula o nei tessuti in seguito a stimoli che ne superano le capacità adattative.

Reversibile

Irreversibile

**DANNO CELLULARE**

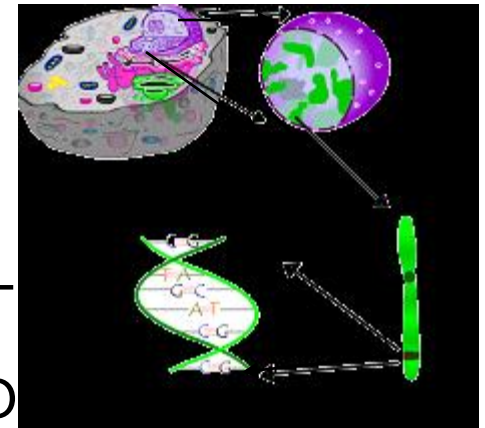
- 1° Molecolare
- 2° Biochimico-funzionale
- 3° Ultrastrutturale
- 4° Microscopico
- 5° Macroscopico



the question which should be asked is: at what dose or concentration does the substance cause “serious damage to health”? According to the guidance provided by the EC serious damage to health is considered to include death, clear functional disturbance or morphological changes which are toxicologically significant. Irreversibility of lesions is a key factor in this assessment. The response of cells and tissues to chemical injury at the intracellular level, i.e., biochemical, functional, and structural changes, or extracellular level, i.e., metabolic and regulatory changes, can be categorized as either degeneration, inflammation or proliferation.



# Test della Cometa (SCGE)



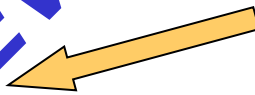
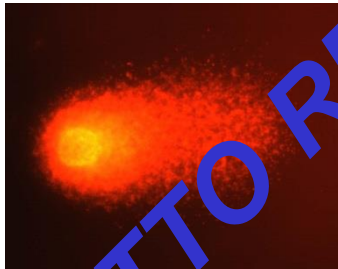
PRINCIPIO



LE ROTTURE DEL FILAMENTO DEL DNA SI POSSONO EVIDENZIARE TRAMITE L'ELETTROFORESI



OSSERVAZIONE AL MICROSCOPIO A FLUORESCENZA



**EFFETTO REVERSIBILE**

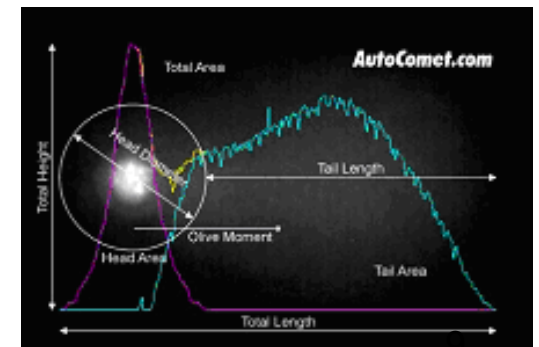


Table 6.1 Ranking of physiological and pathological effects in order of severity

Effect	Severity
Biochemical/haematological change with no pathological change and no change in organ weight; or a change in organ weight with no pathological and biochemical/haematological change	least severe
Biochemical/haematological change with no pathological change and with a change in organ weight	
Enzyme induction and subcellular proliferation or other changes in organelles but no other apparent effects	
Biochemical/haematological change with slight pathological changes	
Hyperplasia, hypertrophy or atrophy with change in organ weight	
Reversible cellular changes: cloudy swelling, hydropic change or fatty changes	
Necrosis, or metaplasia with no apparent reduction in organ functions; any neuropathy without apparent behavioral, sensory, or physiological changes	
Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with a detectable reduction in organ functions; any neuropathy with a measurable change in behavioral, sensory, or physiological activity; reduced body weight gain; clinical symptoms	
Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with definitive organ dysfunction; any neuropathy with gross changes in behavioral, sensory, or motor performance	
Pronounced pathological changes with severe organ dysfunction; any neuropathy with loss of behavioral or motor control or loss of sensory ability	
Death or pronounced life-shortening	most severe



Serve valutazione di fisiologo o tossicologo esperto per stabilire se c'è "serio danno alla salute"?

Table 6.1 Ranking of physiological and pathological effects in order of severity

Effect	Severity
Biochemical/haematological change with no pathological change and no change in organ weight; or a change in organ weight with no pathological and biochemical/haematological change	least severe
Biochemical/haematological change with no pathological change and with a change in organ weight	
Enzyme induction and subcellular proliferation or other changes in organelles but no other apparent effects	
Biochemical/haematological change with slight pathological changes	
Hyperplasia, hypertrophy or atrophy with change in organ weight	
Reversible cellular changes: cloudy swelling, hydropic change or fatty changes	
Necrosis, or metaplasia with no apparent reduction in organ functions; any neuropathy without apparent behavioral, sensory, or physiological changes	
Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with a detectable reduction in organ functions; any neuropathy with a measurable change in behavioral, sensory, or physiological activity; reduced body weight gain; clinical symptoms	
Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with definitive organ dysfunction; any neuropathy with gross changes in behavioral, sensory, or motor performance	
Pronounced pathological changes with severe organ dysfunction; any neuropathy with loss of behavioral or motor control or loss of sensory ability	
Death or pronounced life-shortening	most severe

valutazione di fisiologo o tossicologo esperto per stabilire se c'è "serio danno alla salute"

*(Ana)plasia - indifferenziazione*  
*(Iper)plasia - proliferazione con corredo genetico fisiologico*  
*(Neo)plasia - proliferazione con corredo genetico patologico*  
*(Dis)plasia - anormale maturazione*  
*(Meta)plasia - conversione di tipo cellulare*

*ipertrofia - aumento del volume delle cellule che compongono un tessuto o un organo.*  
*atrofia - riduzione della massa dei tessuti ed organi causata dalla diminuzione del numero di cellule o delle loro dimensioni*

# TOSSICOLOGIA – INTRODUZIONE

**Veleno o tossico:** sostanza che è dannosa a organismi viventi a causa di effetti su tessuti, organi o processi biologici.

La **Tossicologia** è la scienza di agenti tossici/veleni.

Tipo di organismo/quantità di sostanza/ via di esposizione

Tossicologia Moderna M.J.B. Orfila (Minorca 1787-1853)

T. Umana

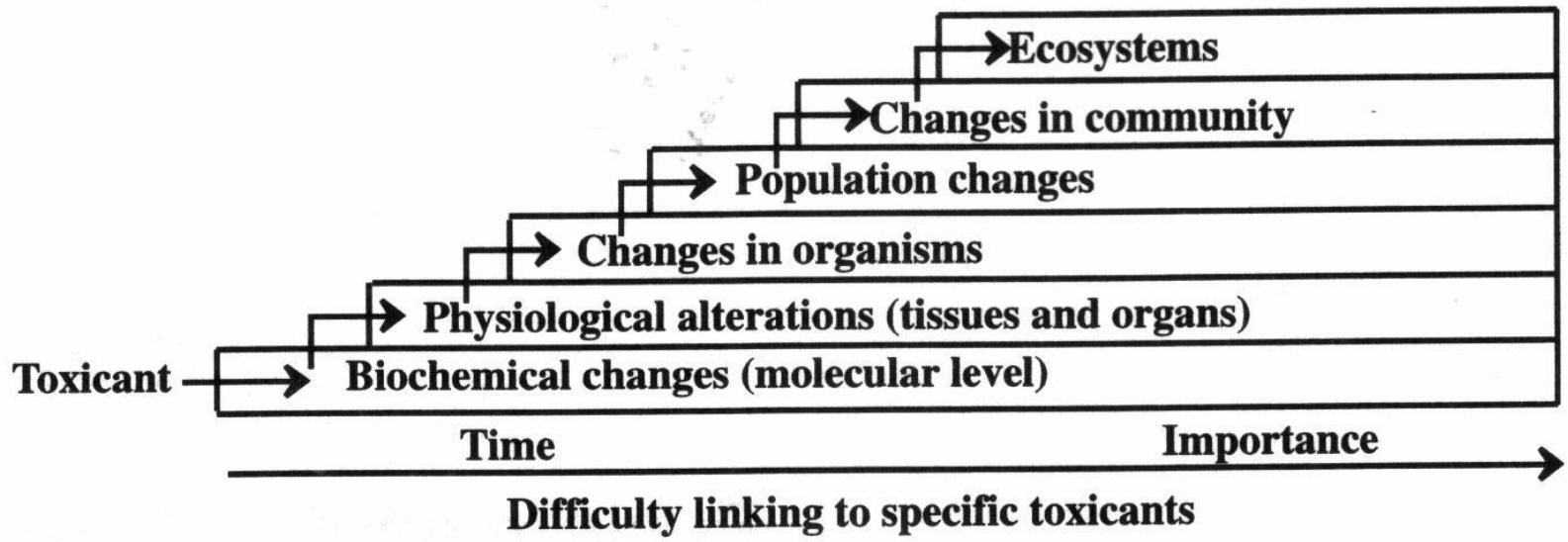
LD<sub>50</sub> Mortalità / Morbilità / dose minima / latenza /

t. acuta / t. cronica

t. genetica (es. nitriti e NADH-metemoglobin-riduttasi)

T. Clinica / T. forense / T. ambientale

(ecotossicologia se studio sorgenti-trasporto-dinamiche di popolazioni)



**Figure 5.1** Responses to toxicants at different organizational levels in life systems.

# Chimica Tossicologica

Connette la Chimica alla Tossicologia: tratta

- la natura chimica delle sostanze tossiche
- le loro trasformazioni biochimiche
- come le sostanze xenobiotiche e i loro metaboliti reagiscono biochimicamente in un'organismo per esercitare l'effetto tossico

# Tossicologia – tipi di **SOSTANZE TOSSICHE**

s.t. in molte forme e da molte **fonti**

Fonti naturali -> tossine (*toxins*)

Fonti antropiche -> tossici (*toxicants*)

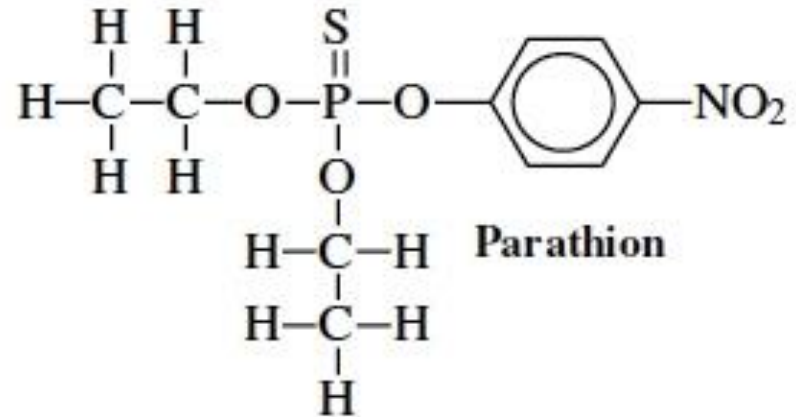
## **CRITERI DI CLASSIFICAZIONE:**

- **Chimici** (es. metalli pesanti, IPA, alcuni di essi cancerogeni)
- **Forma fisica** (es. polveri, vapori, liquidi idrofobi)
- **Sorgenti** (es. tossine vegetali, sottoprodotti da combustione, rifiuti petrolchimici pericolosi)
- **Uso** (es. pesticidi, prodotti farmaceutici, solventi)
- **Organo o tessuto bersaglio** (es. neurotossine o *endocrine disruptors*)
- **Effetti biochimici** (es. legame ed inibizione a enzimi, conversione di emoglobina in metemoglobina)
- **Effetti sugli organismi** (es. cancerogenesi o inibizione del sis. immunitario)

## Es. di criteri multipli di classificazione

Parathion (bandito negli USA nel 1991, EU 2002, per la tossicità acuta per gli esseri umani).

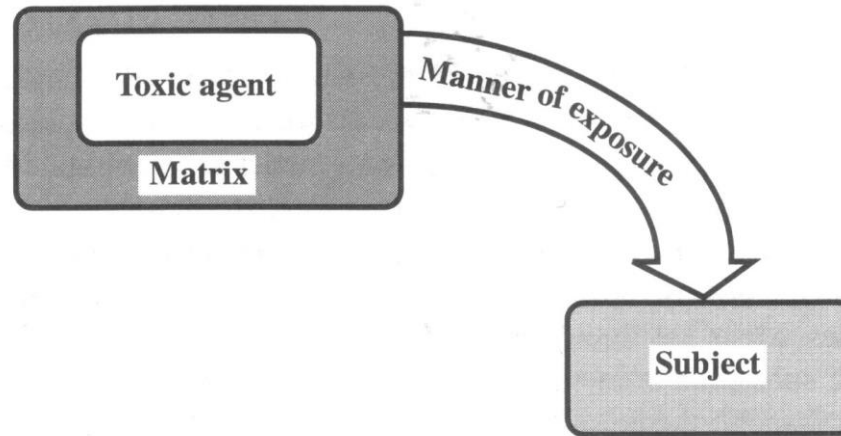
- O,O-dietil-O-p-nitrofenil tiofosfato



- è un insetticida
- prodotto industrialmente,
- l'esposizione può manifestarsi come una nebbia da spray
- lega all'enzima acetilcolinesterasi,
- ha effetto sulla funzione del sistema nervoso



# Tossicologia – fattori che influenzano la tossicità



Toxicity is influenced by the nature of the toxic substance and its matrix, the subject exposed, and the conditions of exposure.

- La sostanza tossica e la sua matrice ( $\text{BaSO}_4$ , assorbimento di composti acidi)
- Circostanze di esposizione
- Il soggetto ed il suo ambiente

## ***Forme della sostanza tossica e la sua matrice***

Esposizione ambientale ed occupazionale:

tossici in forme diverse

Gas (CO)

Vapori (benzene e naftalene)

Polveri (*dusts* solidi respirabili da macinazione di solidi)

Fumi (da condensazione di vapori)

Nebbie (goccioline di liquido)

Tossico è in genere in soluzione o miscelato: le sostanze con cui è associato costituiscono la **matrice**, che può avere un forte effetto sulla tossicità (es. pH, es:  $\text{BaSO}_4$ ,  $\text{BaCl}_2$ )

# Formulato

Nei prodotti commerciali non si hanno sostanze chimiche in purezza, ma dei preparati, composti secondo una determinata formula

Veicolo (soluzione salina, oli vegetali, DMSO, gomme naturali e metil-cellulosa colloidale)

Eccipiente (consistenza e forma)

Coadiuvante (potenzia effetti-es. fungicidi ditiocarbammici potenziati da mercaptotiazoli)

Diluenti

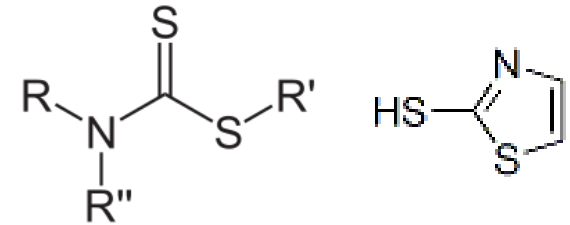
Conservanti (es. antiossidanti)

Lubrificanti

Agenti di rivestimento

Es. prodotto verniciante contiene un legante polimerico, un mezzo solvente e/o disperdente, un pigmento ed eventualmente cariche, additivi vari

Stabilità e caratteristiche di conservazione / decomposizione



## *Circostanze di esposizione*

Modi in cui gli organismi sono esposti dipendono da:

- Dose

Concentrazione del tossico

- Durata e frequenza dell'esposizione

Tasso (*rate*)

- Sito e via (*route*) di esposizione

Esposizione

Acuta locale	Acuta sistemica
Cronica locale	Cronica sistemica

e. sistemica colpisce organi lontani  
dal sito di contatto nell'organismo

## *Il soggetto ed il suo ambiente*

### **Fattori inerenti al soggetto che influenzano risposte a tossici**

- Classificazione tassonomica (specie e varietà)
- Caratteristiche genetiche (intraspecifiche)
- Massa corporea, età, sesso, grado di maturità
- Stato immunologico
- Benessere (dieta, idratazione, malattie e ferite, stato psicologico, affollamento o deprivazione, riposo, stress)

### **Fattori ambientali**

- T, P, umidità, composizione dell'atmosfera
- Luce e rumore
- Condizioni sociali e di alloggiamento

# Tossicologia – esposizione alle sostanze tossiche

Esposizione:

- percutanea
- polmonare
- tratto gastro-intestinale
  - bocca / esofago / stomaco
  - intestini
  - tratto intestinale e fegato

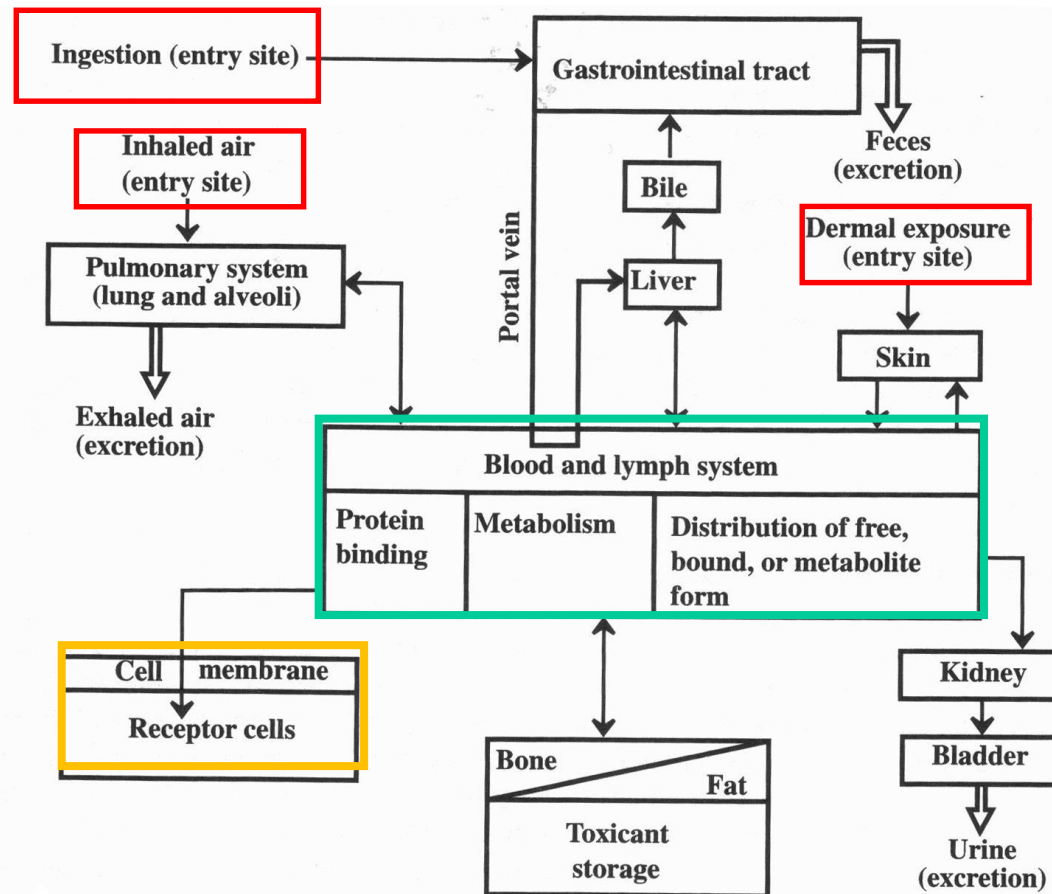
*Toxicological Chemistry and Biochemistry – S.E. Manahan, 2003*

*Health Risk Assessment Dermal and Inhalation Exposure and Absorption of Toxicants*

*Rhoda G.M. Wang, James B. Knaak, Howard I. Maibach*

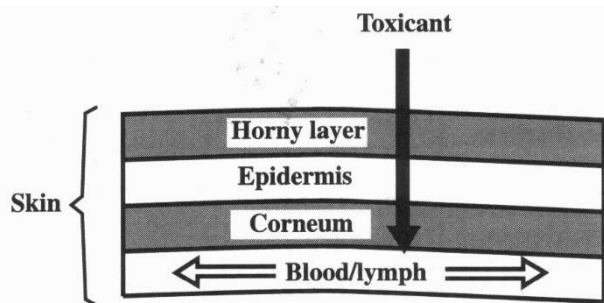
*CRC Press, 22 nov 2017 - 544 pagine <https://books.google.it/books?id=J-5HDwAAQBAJ>*

# Tossicologia – esposizione alle sostanze tossiche



Major sites of exposure, metabolism, and storage, and routes of distribution and elimination of toxic substances in the body.

# Tossicologia – esposizione percutanea alle sostanze tossiche



Absorption of a toxic substance through the skin.

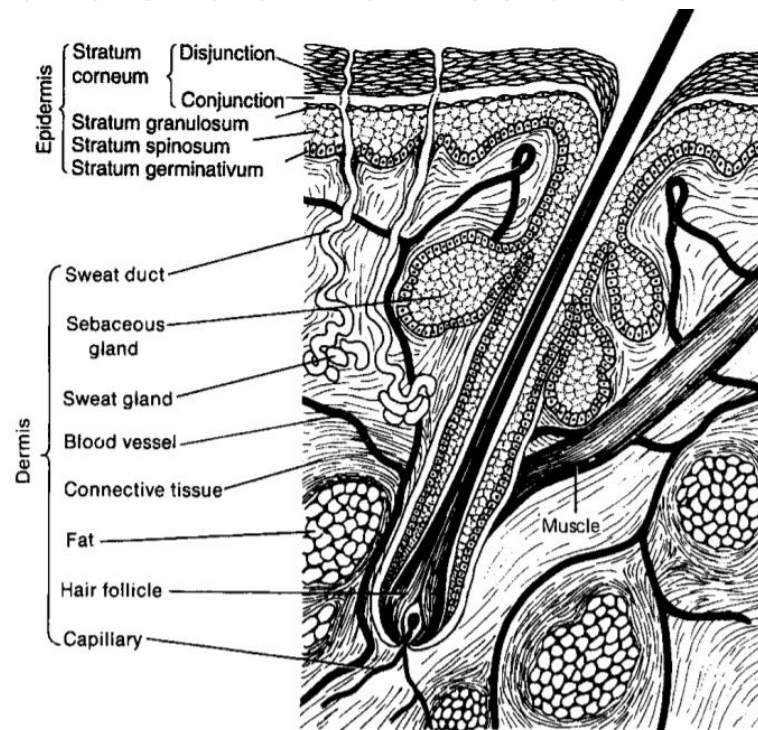


Figure 5-5. Diagram of a cross section of human skin.

[www.olemiss.edu/courses/phcl675/gentox2.pdf](http://www.olemiss.edu/courses/phcl675/gentox2.pdf)

Unclassified

ENV/JM/MONO(2011)36

Organisation de Coopération et de Développement Économiques  
Organisation for Economic Co-operation and Development

18-Aug-2011

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE  
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND  
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

GUIDANCE NOTES ON DERMAL ABSORPTION

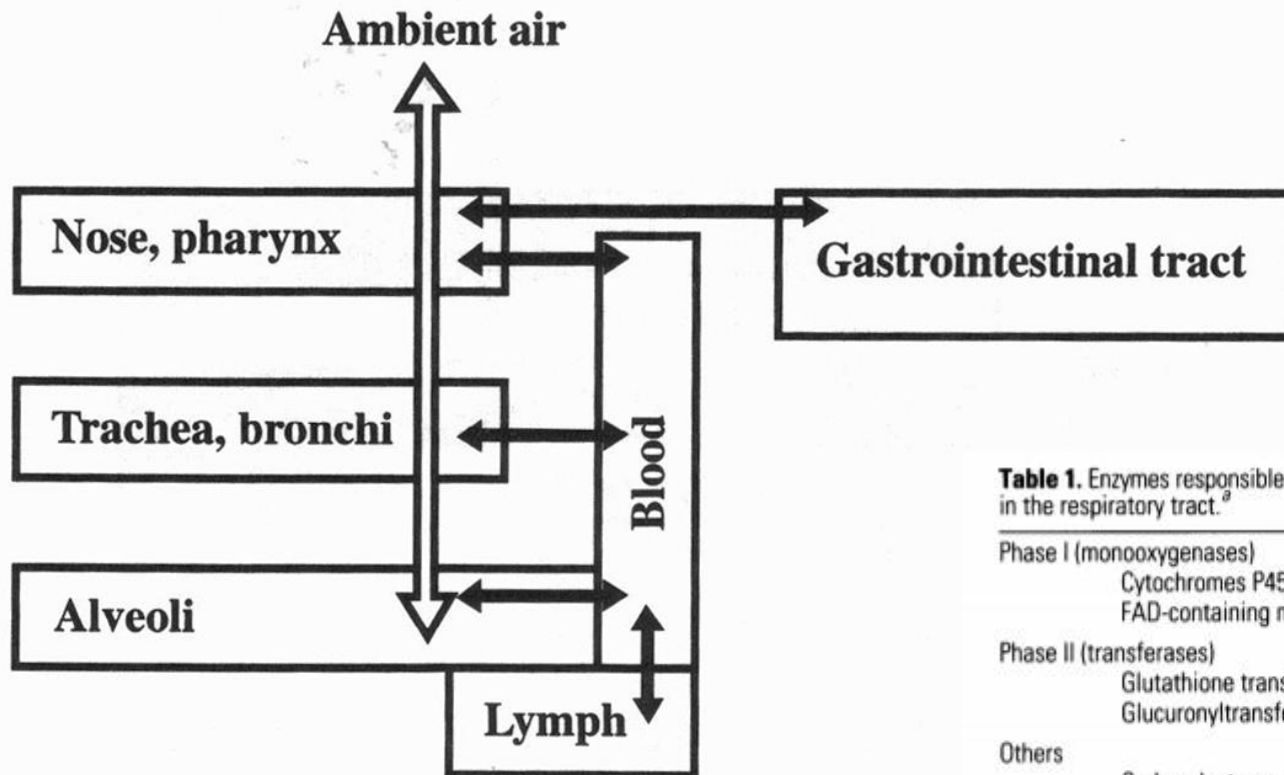
Series on Testing and Assessment

No. 156

OECD Guidance notes on dermal absorption  
<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/48532204.pdf>



# Tossicologia – esposizione polmonare alle sostanze tossiche (scavalca fegato)



Pathways of toxicants in the respiratory system.

**Table 1.** Enzymes responsible for xenobiotic metabolism in the respiratory tract.<sup>a</sup>

Phase I (monooxygenases)	Cytochromes P450 FAD-containing monooxygenase
Phase II (transferases)	Glutathione transferases Glucuronyltransferases
Others	Carboxylesterases Aldehyde dehydrogenase Alcohol dehydrogenase Rhodanese Epoxide hydrolase DT-diaphorase

<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/pdf/10.1289/ehp.94102s1167>

“Uptake and Metabolism of Toxicants in the Respiratory Tract” A.R. Dahl and P. Gerde

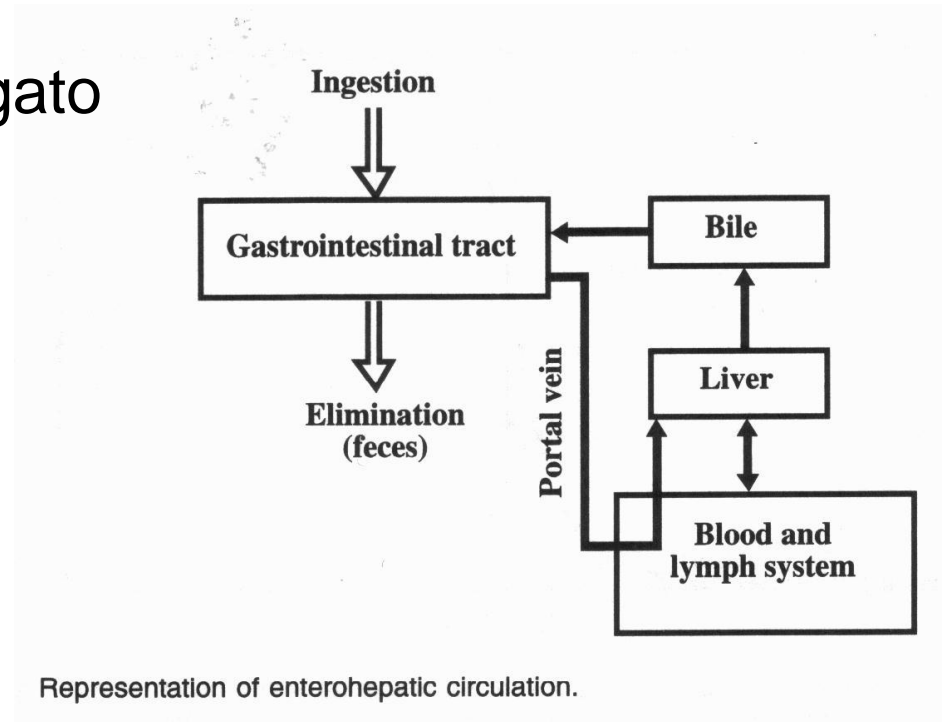
Tossicologia – esposizione alle sostanze tossiche

## tratto gastrointestinale

bocca esofago stomaco

intestini

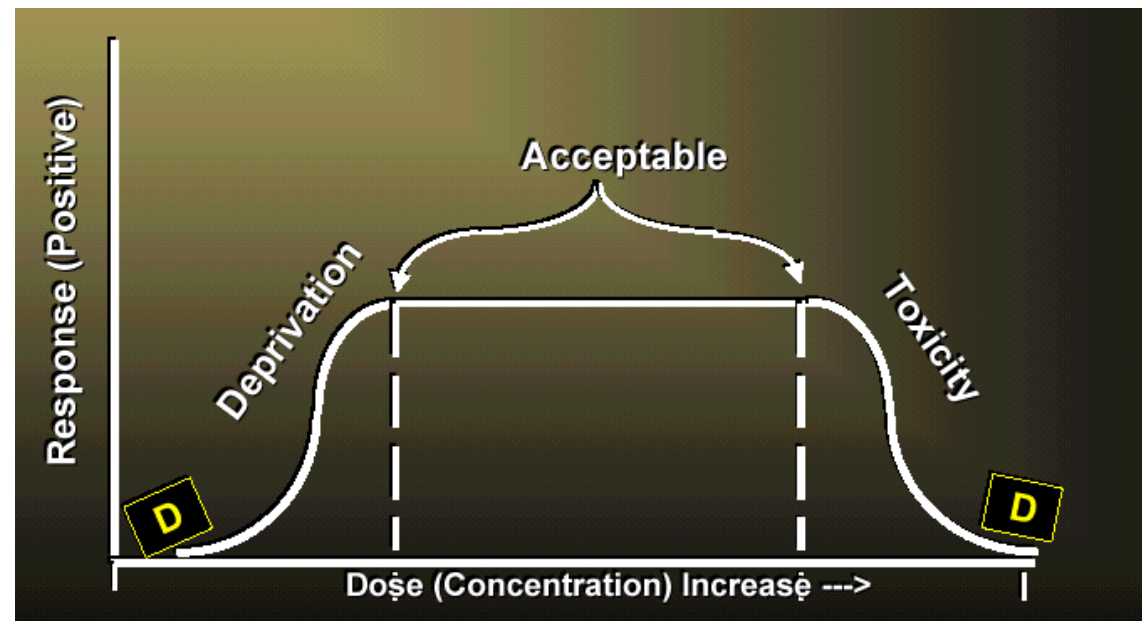
tratto intestinale e fegato



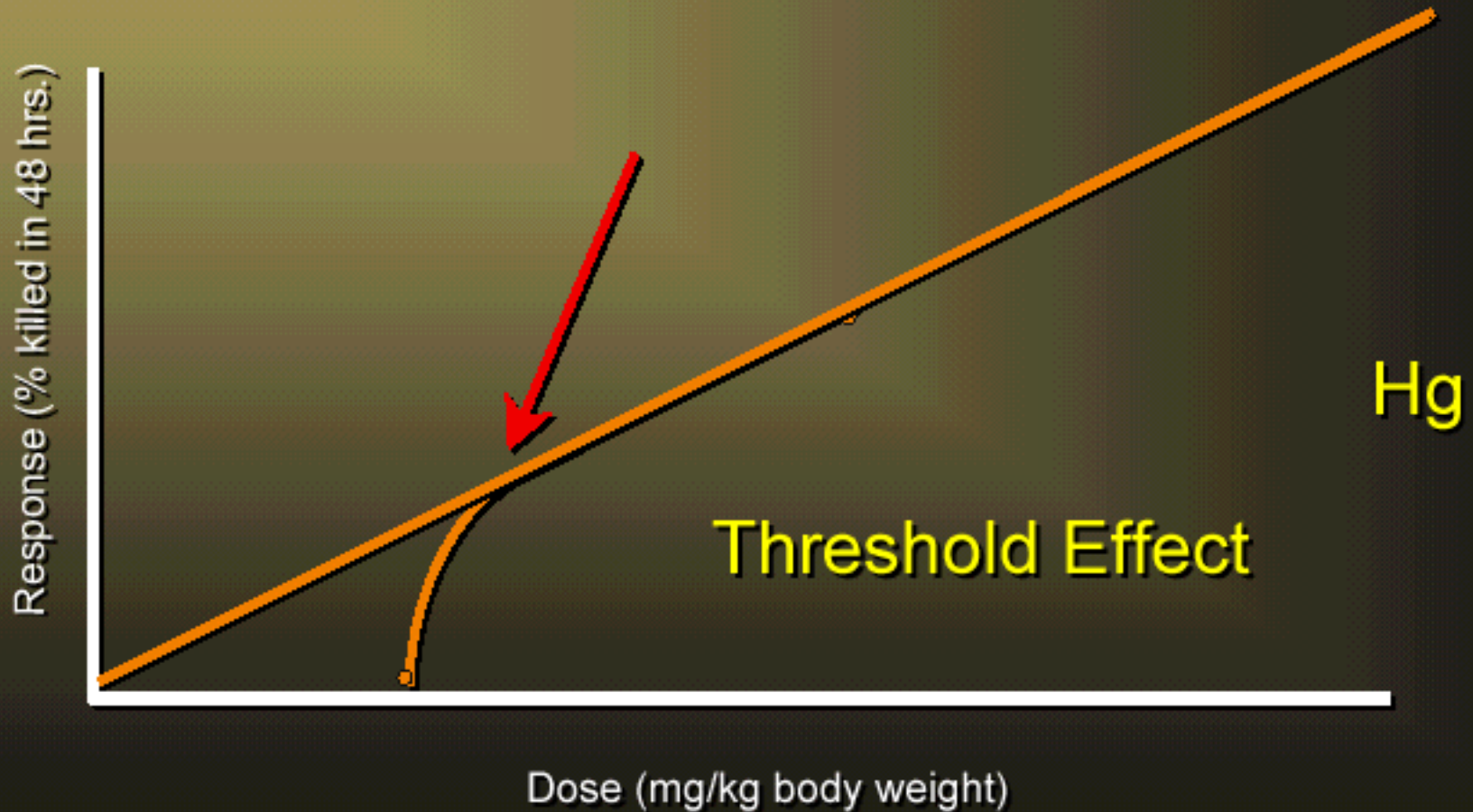
# Tossicologia – relazioni dose risposta

- a) Livello minimo d'effetto,
- b) sensibilità di organismo a incrementi di tossico e
- c) livelli per cui effetto definitivo (morte) accade per la maggior parte di organismi esposti.

Per nutrienti minerali esistono range ottimali



# Pieces of the Total Dose Response Curve



# Tossicologia – relazioni dose risposta

## Relazioni dose-risposta

*Risposta fisiologica rilevata*

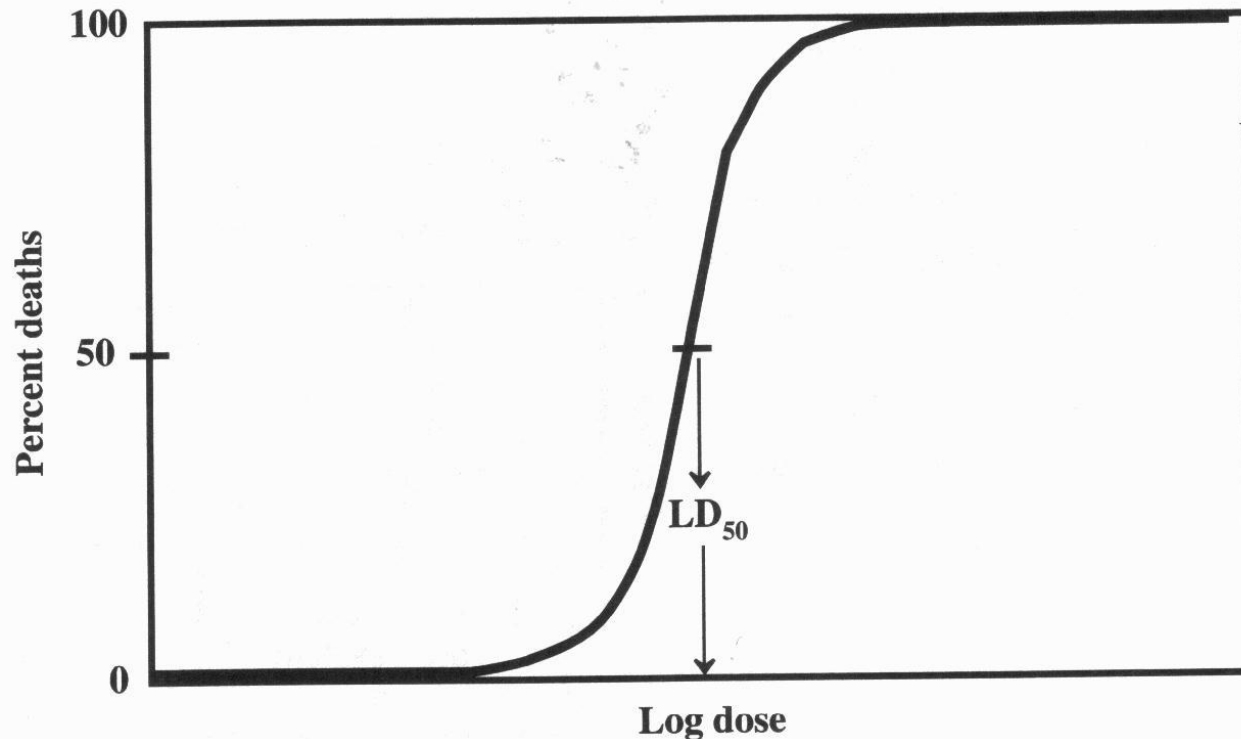


Illustration of a dose–response curve in which the response is the death of the organism. The cumulative percentage of deaths of organisms is plotted on the y axis. Although plotting log dose usually gives a better curve, with some toxic substances it is better to plot dose.

# Tossicologia – tossicità relative

## Dose letale stimata

## per umani (in mg/kg)

(considera però

anche effetti non letali)

## Tossicità acuta

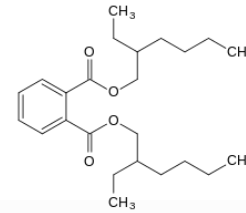


Table 6.1 Toxicity Scale with Example Substances<sup>a</sup>

Toxic Substance	Approximate LD <sub>50</sub>	Toxicity Rating
DEHP <sup>b</sup>	— 10 <sup>5</sup>	1. Practically nontoxic, > 1.5 × 10 <sup>4</sup> mg/kg
Ethanol	— 10 <sup>4</sup>	
Sodium chloride	— 10 <sup>3</sup>	2. Slightly toxic 5 × 10 <sup>3</sup> – 1.5 × 10 <sup>4</sup> mg/kg
Malathion	— 10 <sup>3</sup>	
Chlorane	— 10 <sup>2</sup>	3. Moderately toxic 500–5000 mg/kg
Heptachlor	— 10 <sup>2</sup>	
Parathion	— 10	4. Very toxic 50–500 mg/kg
TEPP <sup>c</sup>	— 1	
Nicotine	— 1	5. Extremely toxic 5–50 mg/kg
Tetrodotoxin <sup>d</sup>	— 10 <sup>-1</sup>	
	— 10 <sup>-2</sup>	6. Supertoxic <5 mg/kg
TCDD <sup>e</sup>	— 10 <sup>-3</sup>	
	— 10 <sup>-4</sup>	
Botulinus toxin	— 10 <sup>-5</sup>	

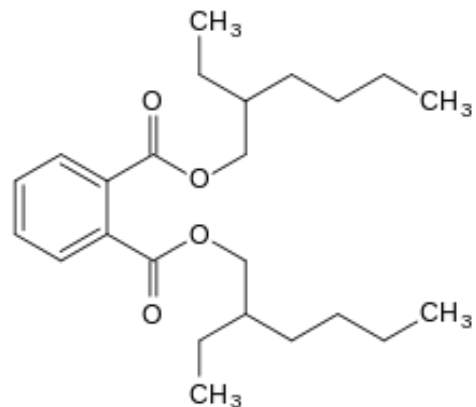
<sup>a</sup> Doses are in units of mg of toxicant per kg of body mass. Toxicity ratings on the right are given as numbers ranging from 1 (practically nontoxic) to 6 (supertoxic), along with estimated lethal oral doses for humans in mg/kg. Estimated LD<sub>50</sub> values for substances on the left have been measured in test animals, usually rats, and apply to oral doses.

<sup>b</sup> Bis(2-ethylhexyl)phthalate.

<sup>c</sup> Tetraethylpyrophosphate.

<sup>d</sup> Toxin from pufferfish.

<sup>e</sup> TCDD represents 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, commonly called “dioxin.”



[https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/dehp\\_echa\\_review\\_report\\_2010\\_6\\_en.pdf/ce8e254f-3371-4c8b-8b92-865962bc5424](https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/dehp_echa_review_report_2010_6_en.pdf/ce8e254f-3371-4c8b-8b92-865962bc5424)

**Reproductive toxicant category 1B adverse effects on sexual function and fertility or on development (Table 3.1) or reproductive toxicant category 2 with R60 (May impair fertility) or R61 (May cause harm to the unborn child) (Table 3.2) listed in Appendix 6**

# Tossicologia – tossicità relative

paragone tra criteri di tossicità acuta

*La tossicità acuta si riferisce agli effetti avversi che si verificano in breve tempo (di solito entro 14 giorni) dopo la somministrazione di una singola dose (o esposizione a un determinato dose o concentrazione) di una sostanza di prova, o più dosi date entro 24 ore.*

*La DL50 è definita come l'espressione derivata statisticamente di una dose singola che si prevede sia letale per il 50% degli animali testati*

Table 6.3. Some criteria for the classification of chemicals on the basis of LD50 values from acute oral toxicity data expressed as mg/kg<sub>bw</sub>

<i>United Nations</i>	toxic 1	toxic 2	toxic 3		
Solids	< 5	< 50	< 500		
Liquids	< 5	< 50	< 2000		
<i>World Health Organization</i>	extremely hazardous	highly hazardous	moderately toxic	slightly toxic	
Solids	< 5	< 50	< 500	< 5000	
Liquids	< 20	< 200	< 2000	< 2000	
<i>European Communities</i>	very toxic	toxic	harmful		
	< 25	< 200	< 2000		
<i>USA</i>	supertoxic	highly toxic	very toxic	moderately toxic	slightly toxic
	< 5	< 50	< 500	< 5000	< 15000



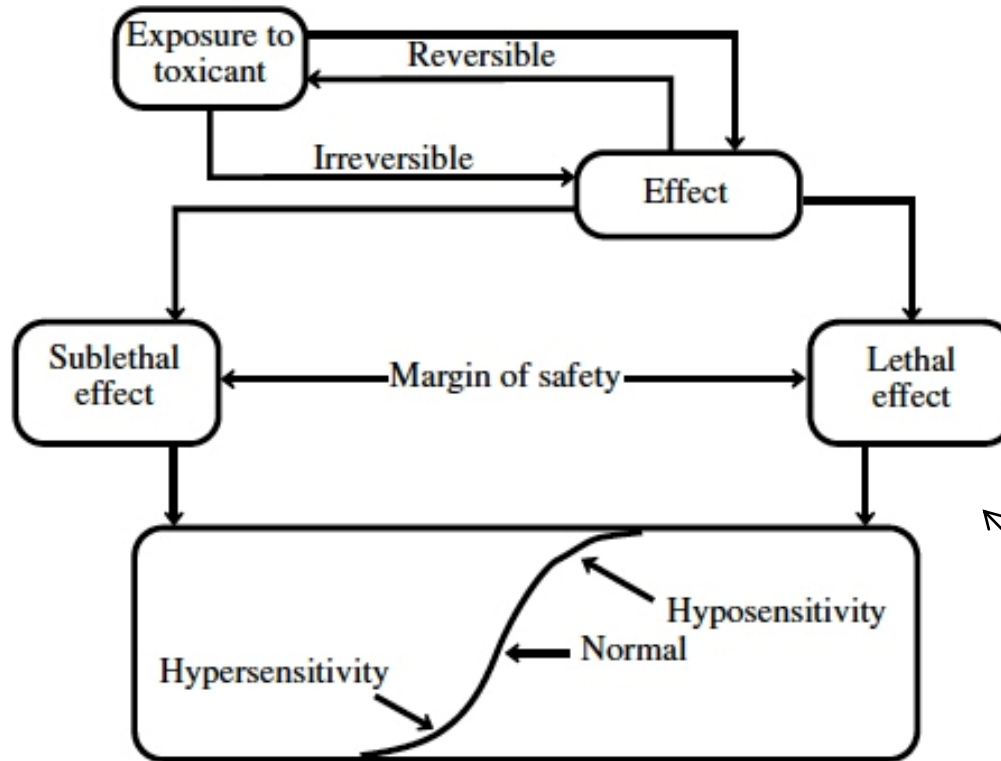
*Le  $DL_{50}$  hanno un valore limitato nell'esprimere i pericoli per l'uomo.*

*Questo è perché la morte a seguito dell'esposizione (ambientale) ad una sostanza tossica è un effetto irreversibile relativamente raro.*

*Maggiormente preoccupanti sono gli effetti subletali che sono spesso reversibili, come le allergie e difetti congeniti, o effetti che possono essere letali ma che non sono acuti come la cancerogenesi.*

# Tossicologia –Reversibilità e sensibilità

*Iper e iposensibilità, risposte “normali”*



Effects of and responses to toxic substances.

*Effetti irreversibili, permangono dopo l'eliminazione del tossico dall'organismo*

**MoS** è la differenza tra concentrazione di esposizione e conc. letale

*Reazioni allergiche indotte - penicillina  
Tolleranza - es Cd<sup>2+</sup> metallothioneine*

//

**Tossicologia non cinetica:** effetti dannosi di una specie chimica che si verificano nel sito di esposizione ( $\text{HNO}_3$  sulla pelle)

Specie non metabolizzate / trasportate / eliminate dal corpo

Caratteristiche della specie

Sito (area e durata) di esposizione

(Anche nota come

t. non metabolica o t. non farmacologica)

//