

# **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 dell'esposizione umana    RAoC capitolo 5***

## ***Scenari di esposizione***

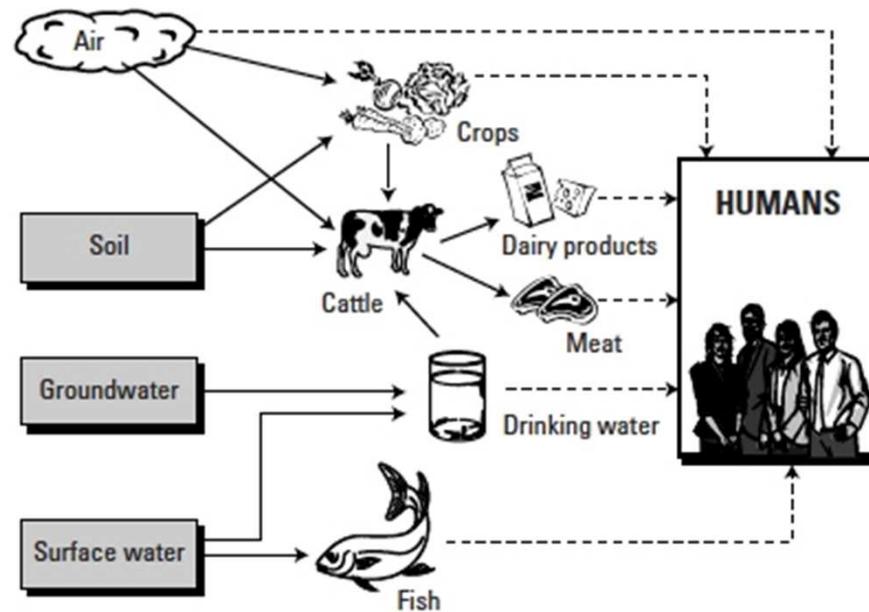
OECD/IPCS: An exposure scenario is a set of conditions or assumptions about sources, exposure pathways, amount or concentrations of agent(s) involved, and exposed organism, system or (sub)population (i.e. numbers, characteristics, habits) and used to aid in the evaluation and quantification of exposure(s) in a given situation.

REACH: An exposure scenario means the set of conditions, including operational conditions and risk management measures that describe how the substance is manufactured or used during its life cycle and how the manufacturer or importer controls, or recommends downstream users to control exposures of humans and the environment. These exposure scenarios may cover one specific process or use or several processes or uses as appropriate

## ***Esposizione***

- *attraverso l'ambiente*
- *attraverso prodotti di consumo*
- *occupazionale*

## ***Esposizione umana attraverso l'ambiente***



- ***Valutare le concentrazioni nei comparti da cui avviene l'assunzione (aria, suolo, cibo, acqua potabile)***
- ***Valutare l'assunzione totale giornaliera da questi comparti***
- ***Combinare le concentrazioni nei comparti con l'assunzione giornaliera (usando eventualmente un fattore per la biodisponibilità attraverso la via di esposizione)***

Per ciascun comparto (mezzo d'esposizione – *medium*)

$$DOSE_{\text{medium } x} = \frac{C_{\text{medium } x} * IH_{\text{medium } x}}{BW} \quad (5.1)$$

$DOSE_{\text{medium } x}$  = daily dose via intake of a specific medium (mg/kgbw·d)

$C_{\text{medium } x}$  = concentration of the chemical in this medium (mg/kg or mg/m<sup>3</sup>)

$IH_{\text{medium } x}$  = daily intake for this medium (kg/d or m<sup>3</sup>/d)

BW = (average) human bodyweight (kg).

Es. per inalazione di aria contaminata si impiega un fattore di biodisponibilità per l'inalazione (tipicamente 0,75)

Per calcolare il **Daily Intake complessivo** si sommano le quantità assunte attraverso diverse vie/routes.

## Un parametro per stimare il trasferimento da comparti ambientali alla catena trofica

Table 5.2 Example Biotransfer Factors for Beef and Milk<sup>a</sup>

Chemical	Log K <sub>ow</sub>	Biotransfer Factor	
		Beef	Milk
Arochlor 1254 (PCB)	6.47	-1.28	-1.95
Chordane	6.00	-2.13	-3.43
DDT	5.76	-1.55	-2.62
Endrin	5.16	-1.92	-2.76
Lindane	3.66	-1.78	-2.60
2,4,5-T	3.36	-4.82	-2.60
TCDD	6.15	-1.26	-1.99
Toxaphene	5.50	-2.79	-3.20

<sup>a</sup> For a more complete listing, see Travis, C.C. and Arms, A.D., Bioconcentration of organics in beef, milk, and vegetation, *Environ. Sci. Technol.*, 22, 271-274, 1988.

### 5.5.2 Biotransfer Factor

A useful measure of bioaccumulation from food and drinking water by land animals is the biotransfer factor (BTF), defined as

$$\text{BTF} = \frac{\text{Concentration in tissue}}{\text{Daily intake}} \quad (5.5.3)$$

where the concentration in tissue is usually expressed in mg/kg and daily intake in mg/day. This

*Tox.Chem.Biochem. (Manahan)* <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/es00168a005>  
- <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/es950398c>

# Esempi di esposizione attraverso l'ambiente

used in the electronics industry for the cleaning of semiconductors

Table 5.1. Physicochemical properties of PCB and 2-propanol.

Substance	Molecular weight [g/mol]	Log K <sub>ow</sub> [-]	Vapour Pressure [Pa]	Water solubility [mg/L]	Kp in soil <sup>a</sup> [L/kg]	Henry's Law constant <sup>a</sup> [Pa.m <sup>3</sup> /mol]
PCB	290	6.5	0.25	0.05	4640	1450
2-propanol	60	0.1	4400	1.10 <sup>5</sup>	0.24	2.55

<sup>a</sup> Estimated from the given properties

Calcoli con EUSES con equazioni del TGD: es. ambo per conc aria 10mg/m<sup>3</sup> / acque superficiali conc disciolta 0,5 mg/L / suoli 1, 0 mg/kg<sub>wwt</sub>

$$C_{\text{meat or milk}} = BTF_{\text{meat or milk}} \cdot (C_{\text{leaf}} \cdot INTAKE_{\text{grass}} + C_{\text{soil}} \cdot INTAKE_{\text{soil}} + C_{\text{air}} \cdot INTAKE_{\text{air}}) \quad (5.2)$$

Table 5.2. Human intake rates and TDI from different routes for the PCB and 2-propanol example.

Medium	Intake rate	Dose [mg/kg.d]	Percentage of total intake	
			PCB	2-propanol
Drinking water	0.002 m <sup>3</sup>	0.00179	0.00497%	41.5%
Fish	0.115 kg <sub>wwt</sub> /d	35.9	99.8%	3.37%
Leaf crops (incl. fruit/cereals)	1.20 kg <sub>wwt</sub> /d	0.00596	0.0166%	0.515%
Root crops	0.384 kg <sub>wwt</sub> /d	0.0287	0.0798%	46.3%
Meat	0.301 kg <sub>wwt</sub> /d	0.00978	0.0272%	0.000297%
Milk	0.561 kg <sub>wwt</sub> /d	0.00577	0.0161%	0.00553%
Air	20 m <sup>3</sup> /d	0.00286	0.00796%	8.30%
Total		35.9	100%	100%

Concentrazioni poco realistiche

*Esposizione dei consumatori*

*Esposizione occupazionale*

*REACH*  
*(da metà maggio)*

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

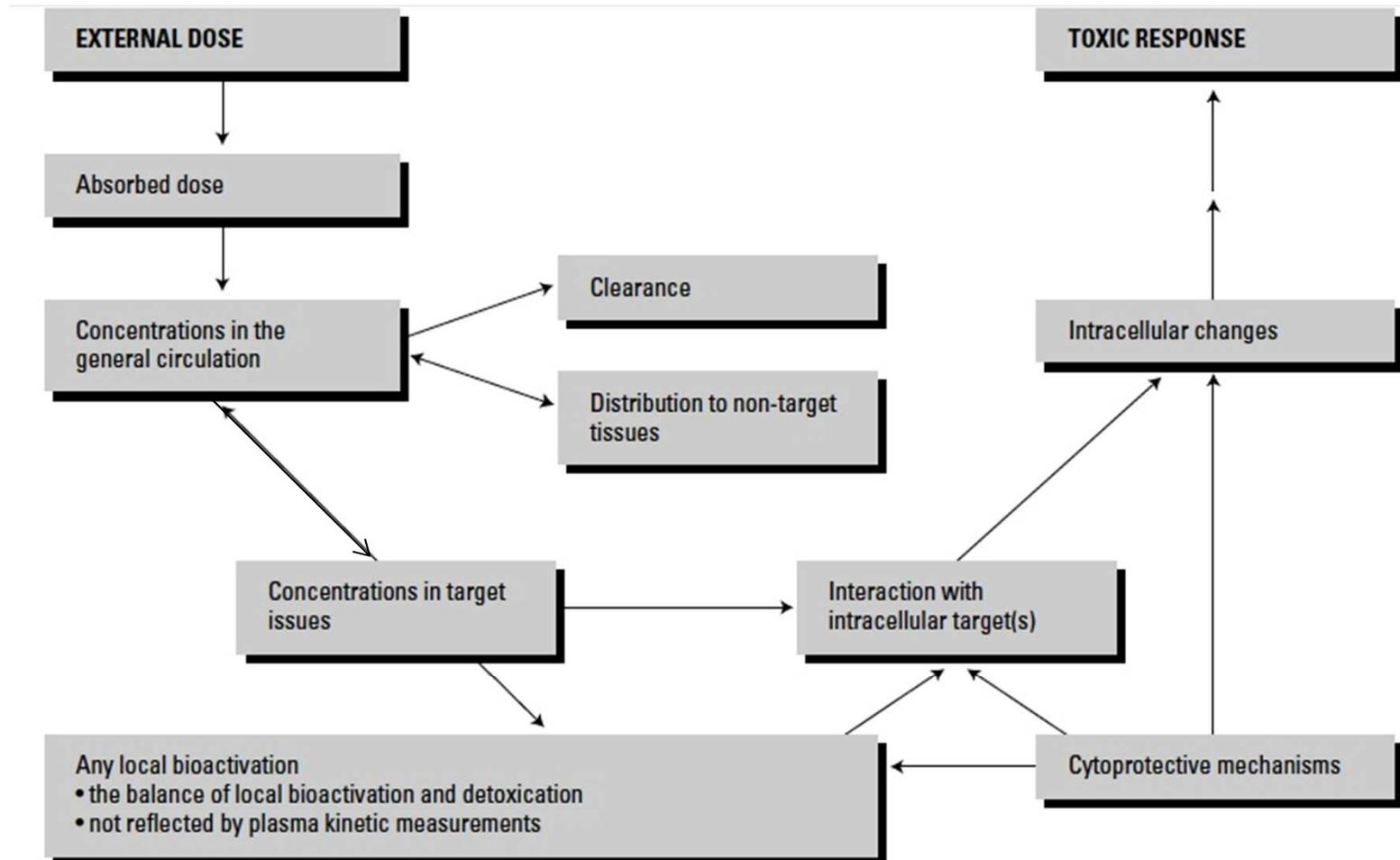


Figure 6.1. Processes leading to the generation of a toxic response [2].

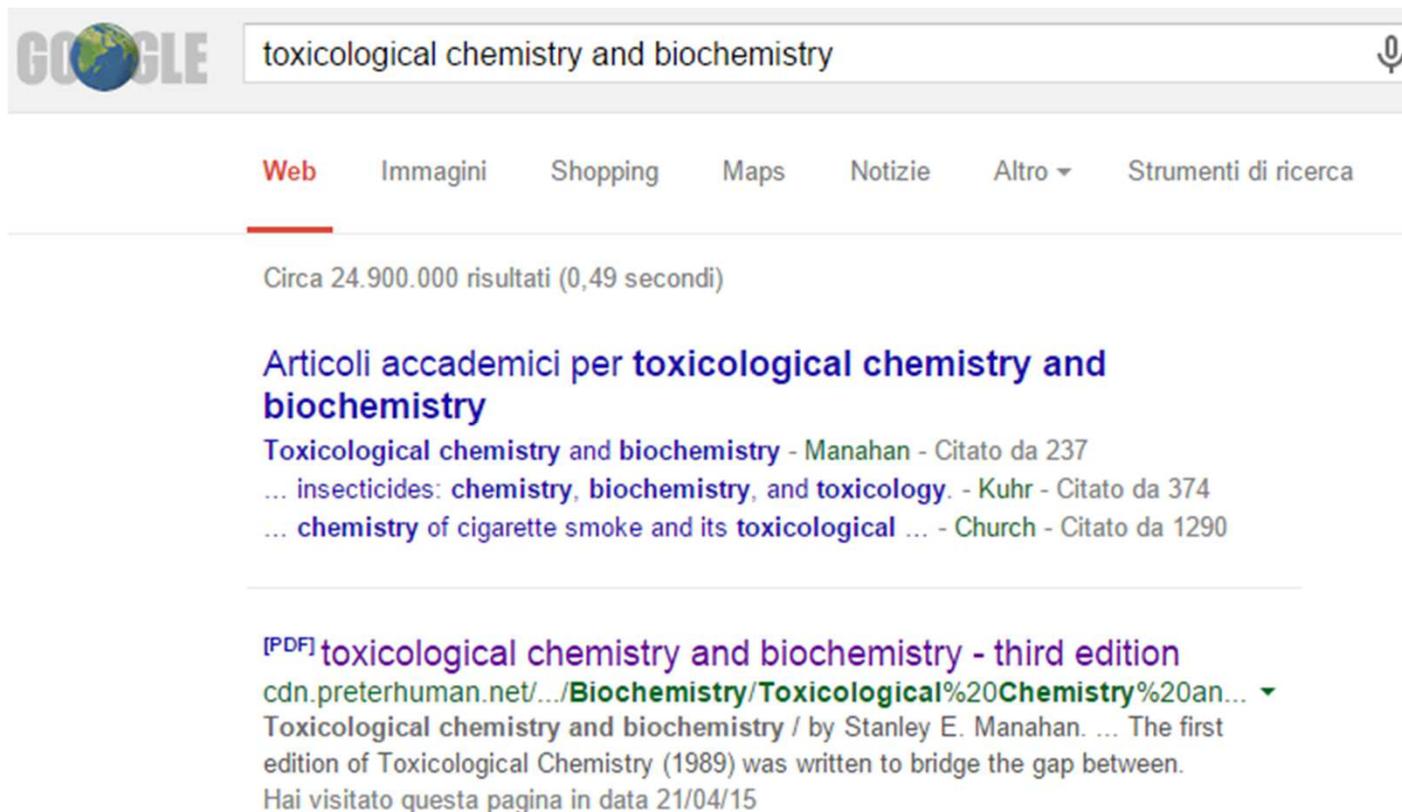
Note: "Concentrations" refers to the relevant active form delivered by the general circulation and may be the parent compound or an active metabolite produced in another tissue and delivered to the target tissue or organ

# *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)". The search results are listed below, starting with "Articoli accademici per toxicological chemistry and biochemistry". The first result is "Toxicological chemistry and biochemistry - Manahan - Citato da 237". The second result is "... insecticides: chemistry, biochemistry, and toxicology. - Kuhr - Citato da 374". The third result is "... chemistry of cigarette smoke and its toxicological ... - Church - Citato da 1290". The fourth result is "[PDF] toxicological chemistry and biochemistry - third edition" with a link to "cdn.preterhuman.net/.../Biochemistry/Toxicological%20Chemistry%20an...". Below the link, it says "Toxicological chemistry and biochemistry / by Stanley E. Manahan. ... The first edition of Toxicological Chemistry (1989) was written to bridge the gap between." and "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”*?

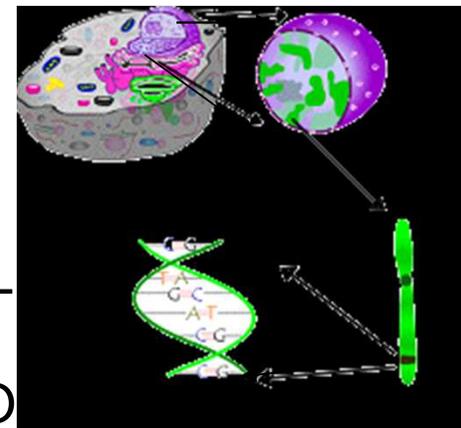
the question which should be asked is: at what dose or concentration does the substance cause “serious damage to health”? According to the guidance provided by the EC serious damage to health is considered to include death, clear functional disturbance or morphological changes which are toxicologically 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)

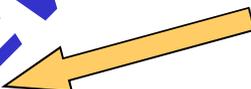
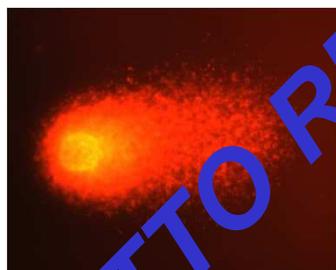
PRINCIPIO



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



OSSERVAZIONE AL MICROSCOPIO A FLUORESCENZA



**EFFETTO REVERSIBILE**

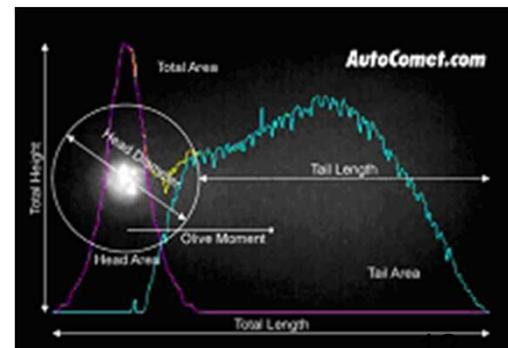


Table 6.1 Ranking of physiological and pathological effects in order of severity

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"?

# 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

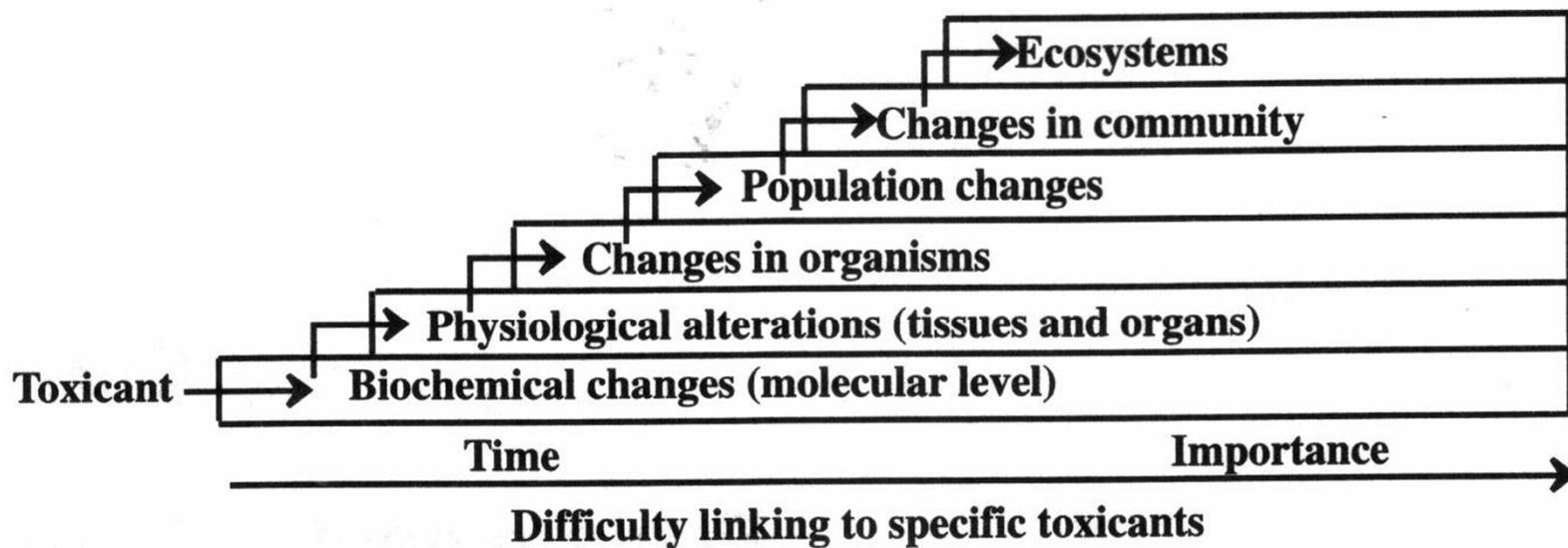
LD<sub>50</sub> Mortalità / Morbilità / dose minima / latenza /

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*)

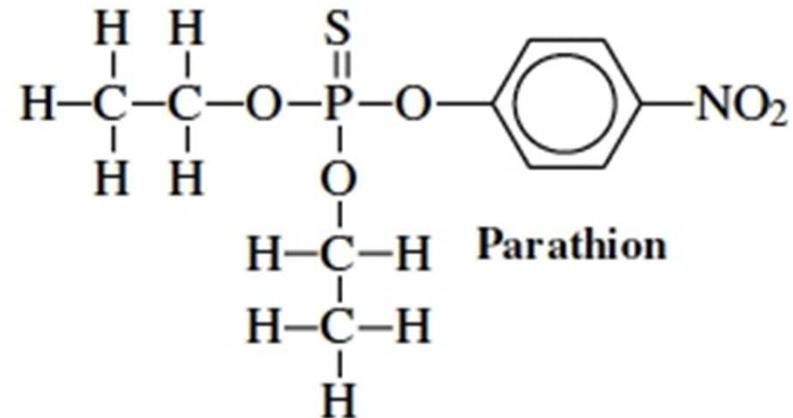
## *Criteri di classificazione:*

- 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

Il parathion

O,O-dietil-O-p-nitrofenilfosforotionato (bandito negli USA nel 1991 per la tossicità acuta per gli esseri umani).



è un insetticida

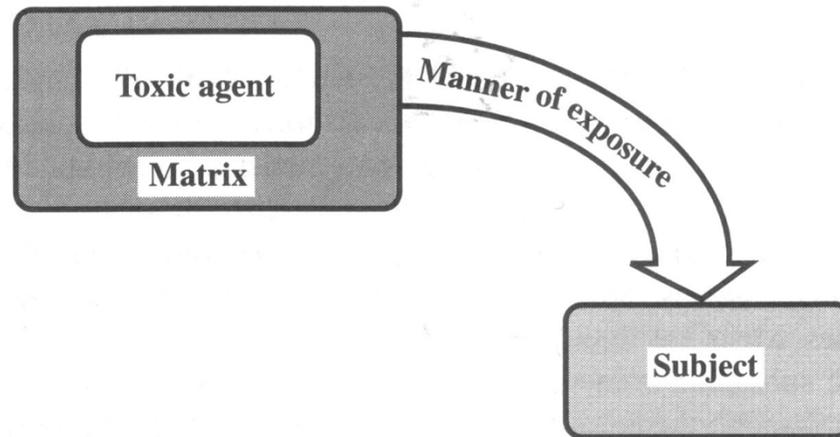
prodotto industrialmente,

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
- 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

## **Formulato**

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

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**

e. percutanea

polmonare

tratto gastrointestinale

bocca / esofago / stomaco

intestini

tratto intestinale e fegato