

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 di pericolosità

Dati disponibili valutati per qualità e completezza, considerando studi su umani e non umani, in vitro e QSAR

Tra ***i primi risultati***: classificazione e etichettatura della sostanza

Successivamente: determinazione delle concentrazioni/dosi a cui gli esseri umani NON devono essere esposti (valutazione degli effetti dose-risposta)

Esempio: nell'ambito del regolamento EC 1907/2006

Table 2 Toxicological standard data requirements under REACH (waiving conditions not cited)

Toxicological endpoint	Production volume
8.1 Skin irritation, skin corrosion	≥ 1 t/a
8.2 Eye irritation	≥ 1 t/a
8.3 Dermal sensitisation	≥ 1 t/a
8.4 Mutagenicity	≥ 1 t/a
8.5.1 Acute oral toxicity	≥ 1 t/a
8.5.2 Acute inhalative toxicity	≥ 10 t/a (case by case) ^a
8.5.3 Acute dermal toxicity	≥ 10 t/a (case by case) ^a
8.6.1 Repeated dose toxicity (28 days)	≥ 10 t/a
8.6.2 Repeated dose toxicity (90 days)	≥ 100 t/a
	≥ 10 t/a (case by case) ^b
8.7.1 Reproductive toxicity screening	≥ 10 t/a
8.7.2 Developmental toxicity	≥ 100 t/a
8.7.3 Two-generation reproductive toxicity study	≥ 100 t/a (case by case) ^b
	≥ 1,000 t/a
8.8 Toxikokinetics	≥ 10 t/a (assessment on the basis of relevant information available)
8.9.1 Carcinogenicity study	≥ 1,000 t/a (case by case) ^b

^a Depending on the assumed route of exposure to humans

^b For details see text

W. Lilienblum · et alii «Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH)» Archives of Toxicology DOI 10.1007/s00204-008-0279-9

[https://www.researchgate.net/profile/Werner_Lilienblum/publication/5529029_Alternative_methods_to_safety_studies_in_experimental_animals_Role_in_the_risk_assessment_of_chemicals_under_the_new_European_Chemicals_Legislation_\(REACH\)/links/0fcfd511fc31eb48ae000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Werner_Lilienblum/publication/5529029_Alternative_methods_to_safety_studies_in_experimental_animals_Role_in_the_risk_assessment_of_chemicals_under_the_new_European_Chemicals_Legislation_(REACH)/links/0fcfd511fc31eb48ae000000.pdf)

Quali i test? http://www.prc.cnrs-gif.fr/reach/en/toxicological_data2.html

Classificazione e etichettatura

Obiettivo “*identificare tutte le proprietà fisico-chimiche, tossicologiche e ecotossicologiche di sostanze e preparati che possono costituire un rischio durante la normale manipolazione ed uso.*” Identificate le proprietà pericolose, la sostanza o preparato deve essere etichettata per indicare i pericoli al fine di proteggere l'utilizzatore, il pubblico in genere, e l'ambiente” (EC, 2001)

- **EC** – 7 simboli, 59 frasi di rischio e 62 frasi di sicurezza (circa 8000 sostanze nell'Annex I dalla 67/548 EEC)
- **WHO** classificazione raccomandata per pesticidi 1992/93 (tox. acuta e dermica)
- **U.N. Global Harmonised System** for C. & L. (2002 e revisioni) simile a EC con estensioni; recepita nel regolamento REACH
- **IARC**: cancerogeni di gruppo 1 (cancerogeno per gli umani), 2 a (probabile cancerogeno per gli umani) e 2b (possibile cancerogeno per gli umani), 3 (non classificabile), 4 (probabilmente non cancerogeno)

Box 6.3. Example: classification and labelling of dieldrin (CAS: 60-57-1)

EC [54]: symbols T+ and N, risk phrases R25-27-40-48/25-50/53, meaning:

- T+, R27 = very toxic (skull and cross bones symbol) in contact with skin (LD50 dermal, rat or rabbit ≤ 50 mg/kg_{bw}).

T+



- T, R25 = toxic if swallowed ($25 < \text{LD50}$ or $5 < \text{LD50}$ mg/kg_{bw}·d).
- T, R48/25 = toxic with danger of serious or irreversible effects following oral exposure (serious damage to health to be caused at levels below 5 mg/kg_{bw}·d).
- R40, category 3 carcinogen = possible risk of cancer (concern to man owing to possible carcinogenic effects but for which the information available is not adequate for making a satisfactory assessment. There is some evidence from appropriate animal studies, but it is insufficient for a higher category).
- N, R50, R53 = dangerous to the environment (dead tree and fish symbol), very toxic to aquatic organisms (L(E)C50 fish or *Daphnia* or algae ≤ 1 mg/L), may cause long-term adverse effects in the aquatic environment (substance not be readily biodegradable or the $\log K_{ow} \geq 3.0$, unless the experimentally determined bioconcentration factor ≤ 100).

N



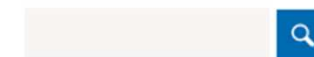
WHO [109]: Class-1b, highly hazardous, oral LD50 for the rat is between 5 and 50 mg/kg_{bw}

GHS [110]: An official EU classification is not available for any substance at the moment because GHS has not yet been introduced in EU legislation. However, based on proposed legislation and translation of the current EU classification, the following GHS classification may be expected:

- R25 becomes Acute toxicity, Category 2 or 3 (oral) with skull and crossbones pictogram, signal word “Danger” and hazard statement “Fatal if swallowed (Cat. 2)” or “Toxic if swallowed (Cat. 3)”.
- R27 becomes Acute toxicity, Category 1 (dermal) with skull and crossbones pictogram, signal word “Danger” and hazard statement “Fatal if swallowed”.
- R40 becomes Carcinogenicity, Category 2 with health hazard pictogram, Signal word “Warning” and hazard statement “Suspected of causing cancer”.
- R48/25 becomes STOST¹ (repeated exposure), Category 1 with health hazard pictogram, signal word “Danger” and hazard statement “Causes damage to organs through prolonged or repeated exposure”.
- R50/53 becomes Hazardous to the aquatic environment, chronic 1 with environmental hazard pictogram, signal word “Warning” and hazard statement “Very toxic to aquatic life with long lasting effects”.

IARC [102]: Group 3: The agent (mixture or exposure circumstance) is not classifiable in terms of its carcinogenicity to humans.

¹ STOST = Specific Target Organ Systemic Toxicity



Transport

Dangerous Goods

Schedule of Meetings

▼ Meetings and Events

▼ ECOSOC Bodies

▶ TDG Sub-Committee

▶ GHS Sub-Committee

▶ Committee of Experts on TDG and GHS

▼ UNECE Bodies

▶ Working Party on the Transport of Dangerous Goods (WP.15)

▶ RID/ADR/ADN Joint Meeting (WP.15/AC.1)

GHS (Rev.6) (2015)

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)

Sixth revised edition

Copyright © United Nations, 2015

All rights reserved

[How to order the official publication of the GHS](#)

Corrigendum

Note: Please note that the matrix table for Acute Toxicity, oral exposure route (categories 1 and 2) in Annex 3, Section 3 of the 6th revised edition of the GHS is missing in the printed version and on the e-version available on this page. A corrigendum will be issued soon. In the meantime, you may wish to refer to the matrix table for this hazard class and categories in the 5th revised edition (page 335 of the English version)









To view and download the electronic version of the 6th revised edition of the GHS click on the icon below:

PDF [GHS \(Rev.6\)](#)

The **CLP Regulation** (for "Classification, Labelling and Packaging") is a European Union regulation which **aligns the European Union system** of classification, labelling and packaging chemical substances and mixtures **to the Globally Harmonised System (GHS)**. It is expected to **facilitate global trade** and the **harmonised communication of hazard information of chemicals** and to promote regulatory efficiency. It **complements** the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) Regulation (EC No 1907/2006) and **replaces** the current system contained in the Dangerous Substances Directive (67/548/EEC) and the Dangerous Preparations Directive (1999/45/EC).

The regulation incorporates the classification criteria and labelling rules agreed at UN level, the so called Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). It **introduces new classification criteria, hazard symbols (pictograms) and labelling phrases**, while taking account of elements which are part of the current EU legislation.

The regulation **requires companies to appropriately classify, label and package their substances and mixtures before placing them on the market**. It aims to **protect** workers, consumers and the environment by means of labelling which reflects possible hazardous effects of a particular chemical. It also **takes over provisions of the REACH Regulation** regarding the notification of classifications, the establishment of a list of harmonised classifications and the creation of a classification and labelling inventory.

SIMBOLO DI PERICOLO (Direttiva 67/548)	PITTOGRAMMA e Categorie di pericolo associate (Regolamento 1272/2008)
 Esplosivo	 Esplosivi instabili; Esplosivi delle divisioni 1.1, 1.2, 1.3 e 1.4 Sostanze e miscele autoreattive, tipi A e B Perossidi organici, tipi A e B
 Facilmente infiammabile  Estremamente infiammabile	 Gas infiammabili, categoria di pericolo 1 Aerosol infiammabili, categorie di pericolo 1 e 2 Liquidi infiammabili, categorie di pericolo 1, 2 e 3 Solidi infiammabili, categorie di pericolo 1 e 2 Sostanze e miscele autoreattive, tipi B, C, D, E, F Liquidi piroforici, categoria di pericolo 1 Solidi piroforici, categoria di pericolo 1 Sostanze e miscele autoriscaldanti, categorie di pericolo 1 e 2 Sostanze e miscele che a contatto con l'acqua emettono gas infiammabili pericolo 1, 2 e 3 Perossidi organici, tipi B, C, D, E, F
 Comburente	 Gas comburenti, categoria di pericolo 1 Liquidi comburenti, categorie di pericolo 1, 2 e 3 Solidi comburenti, categorie di pericolo 1, 2 e 3
	 Gas sotto pressione: Gas compressi; Gas liquefatti refrigerati; Gas disciolti.

 Tossico	 Tossicità acuta (per via orale, per via cutanea, per inalazione), categorie di pericolo 1, 2 e 3
 Molto tossico	 Sensibilizzazione delle vie respiratorie, categoria di pericolo 1 Mutagenicità sulle cellule germinali, categorie di pericolo 1A, 1B e 2 Cancerogenicità, categorie di pericolo 1A, 1B, 2 Tossicità per la riproduzione, categorie di pericolo 1A, 1B e 2 Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola, categorie di pericolo 1 e 2 Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione ripetuta, categorie di pericolo 1 e 2
 Nocivo	 Tossicità acuta (per via orale, per via cutanea, per inalazione), categoria di pericolo 4 Irritazione cutanea, categoria di pericolo 2 Irritazione oculare, categoria di pericolo 2 Sensibilizzazione cutanea, categoria di pericolo 1 Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola, categoria di pericolo 3 Irritazione delle vie respiratorie Narcosi
 Irritante	
 Corrosivo	 Corrosivo per i metalli, categoria di pericolo 1 Corrosione cutanea, categorie di pericolo 1A, 1B e 1C Gravi lesioni oculari, categoria di pericolo 1
 Pericoloso per l'ambiente	 Pericoloso per l'ambiente acquatico – pericolo acuto, categoria 1 – pericolo cronico, categorie 1 e 2

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta per effetti con soglia: l'approccio
NOAEL

L'obiettivo è determinare una "dose" per cui
non ci siano effetti significativamente rilevanti

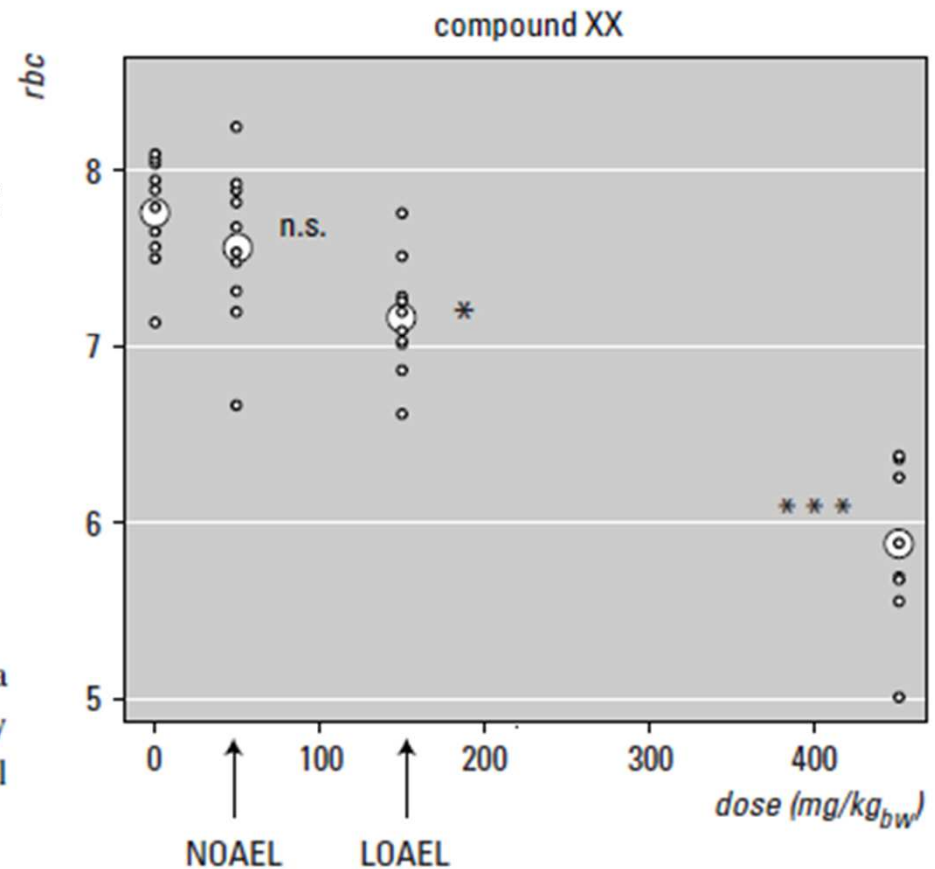
NOAEL = Not observable effect level
LOAEL = Lowest observable effect level
dependono fortemente da progettazione
del test (n° animali, dosi somministrate
...)

Figure 6.9. Illustration of the LOAEL and NOAEL for a decrease in red blood cell counts observed in an OECD toxicity study. The small marks indicate the observations in individual animals, the larger marks indicate the group means.

n.s.: not significantly different from the controls.

*: significantly different from the controls.

***: highly significantly different from the controls.



Valutazione delle relazioni tra dose e risposta

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta per **effetti senza soglia**

Per le sostanze cancerogene, «anche singola molecola» ha piccola probabilità di generare un addotto con il DNA, e addotto ha piccola probabilità di causare una mutazione, in un gene potenzialmente correlato a un processo di carcinogenesi, aumentando la probabilità di generare una cellula maligna. Cancerogenesi è complessa, ma l'attivazione dei tumori sembra essere stocastica.

Diminuire le “dosi” porta sempre a diminuire la probabilità di tumori in una popolazione.

Manca quindi una soglia per le dosi d'esposizione → NOAEL non va bene

Una valutazione dei dati sull'incidenza dei tumori, può solo determinare una dose per la quale il rischio sia accettabilmente piccolo (rischio *de minimis*, es. 10^{-6} , in una vita)

Nelle valutazioni sperimentali

Studi su animali effettuati su 50-100 individui per dose. Un rischio osservabile prevederebbe 1 caso su 10 (10^{-1}), quindi ci si trova in *condizioni di estrapolazione per basse dosi* o, meglio, *per bassi rischi*.

Alcune nazioni evitano valutazioni quantitative su dati di incidenza di tumori.

Altri applicano il principio *As Low as Reasonably Achievable (ALARA)* per cancerogeni genotossici. È approccio debole, tratta tutti i cancerogeni in modo eguale.

La tendenza attuale è verso l'**approccio BMD** (*benchmark dose*)

L'approccio BMD (*benchmark dose*)

Si costruisce/fitta un modello dose-risposta per i dati di incidenza dei tumori, e il modello è usato per stimare una **dose che è associata con un livello di rischio che sta nell'intervallo osservabile** (tipicamente il rischio del 10% = BMD_{10} , termine basso di confidenza è $BMDL_{10}$)).

Questo rischio di cancerogenesi **non è accettabile, ed è considerato come punto di riferimento (RP)** per successive valutazioni, come

Estrapolazione lineare

Margine di esposizione (l'esposizione stimata è divisa per il RP (= $BMDL_{10}$), e il rapporto risultante è l'intervallo tra l'esposizione umana e la dose con livello di rischio noto (EFSA: $MOE > 10000$ basso livello di preoccupazione, non vi è consenso sul tema) ¹³

<http://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/marginofexposure>

<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/282>

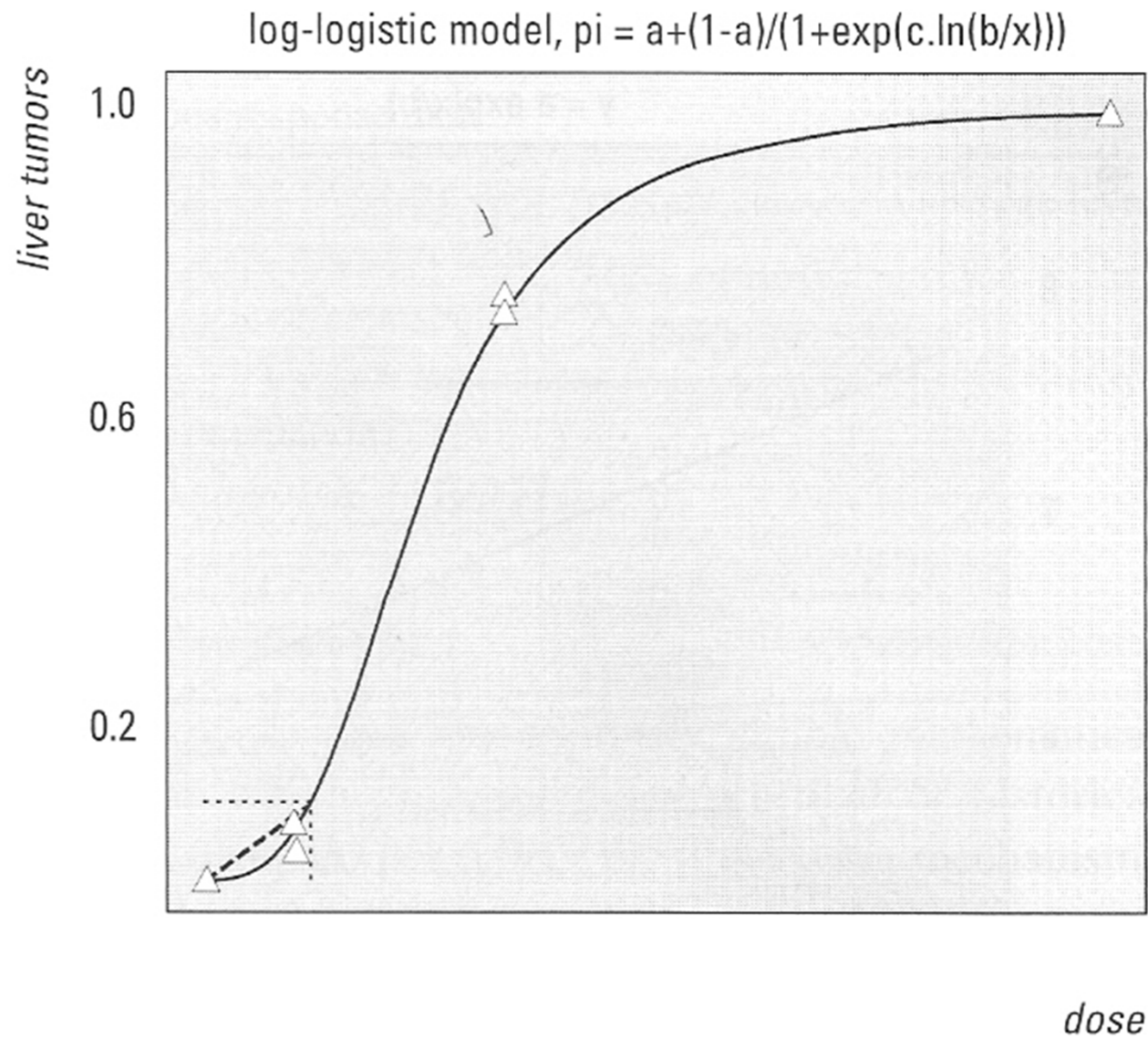


Figure 6.10. Sigmoidal dose-response relationship. Linear extrapolation from the BMD10 overestimates the risk.

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta: l'approccio BMD *benchmark dose approach*

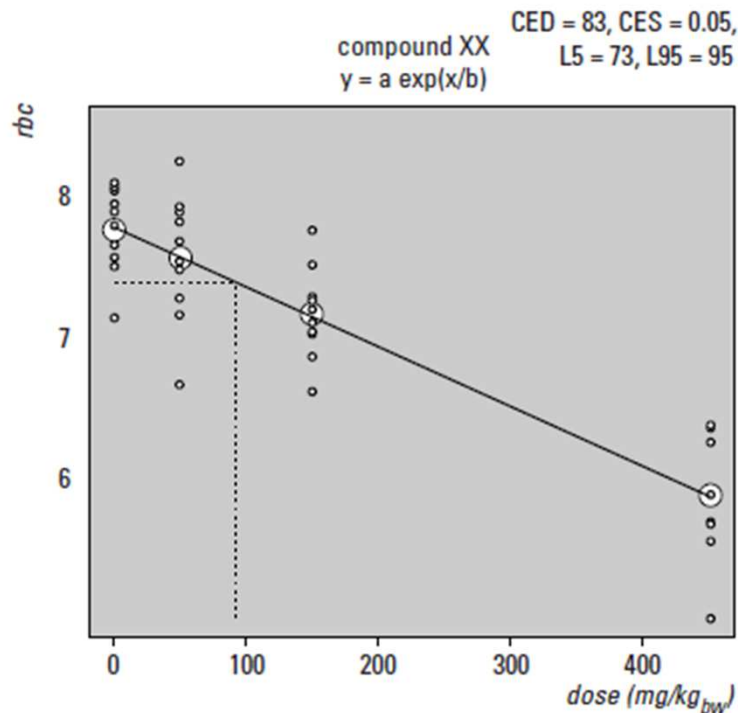


Figure 6.11. Illustration of the Benchmark Dose approach applied to the same data as in Figure 6.9. A curve, in this case an exponential function, is fitted to the data, and this curve is used to assess the CED (vertical dashed line) at a CES of 5% (horizontal dashed line). Next the confidence interval for the CED is calculated (see L-5 and L-95, denoting the lower and upper bound of the 90% confidence interval). The lower bound of this confidence interval (CEDL, or BMDL) is normally used as a RP (PoD) in risk assessment.

- BMR per endpoints quantizzati
- BMR per endpoints continui
- Selezione del modello

A toxicity test usually measures either the proportion of organisms affected (*quantal*), or the degree of effect shown (*graded or quantitative*), after exposure to specific levels of a stimulus (concentration or dose, or mixture of chemicals).

Fattori di valutazione di default

DNEL *derived no effect level* che tengano conto di:

- Differenze interspecie
- Differenze intraspecie
- Differenze nella durata dell'esposizione
- Aspetti associati alla dose-risposta
- Qualità della base di dati

Differenze interspecie

It has been demonstrated that generally equitoxic doses, expressed in mg per kg body weight (bw) per day, scale with body weight to the power of 0.75. This results in default allometric scaling factors for different animal species when compared with humans.

$$\frac{bw_{\text{human}} / bw_{\text{animal}}}{(bw_{\text{human}} / bw_{\text{animal}})^{0.75}} = (bw_{\text{human}} / bw_{\text{animal}})^{0.25}$$

Table 6.10. Default assessment factors to cover toxicokinetic interspecies differences.

Species	Body weight (kg)	Allometric assessment factor
Mouse	0.03	7
Rat	0.25	4
Guinea pig	0.8	3
Rabbit	2	2.4
Monkey	4	2
Dog	18	1.4
Human	70	1

Differenze *intraspecie*

Default assessment factor to cover intraspecies differences: 10.

Differenze nella *durata* dell'esposizione

Acute:	a single exposure (oral), or up to 24 h exposure (inhalation)
Sub-acute:	28 days of daily exposure
Semi-/sub-chronic:	90 days of daily exposure
Chronic:	1.5-2 years of daily exposure (for rodents)

The default AFs to extrapolate from short to long test periods are listed in Table 6.11. [125].

Estrapolazione	Fattori di valutazione
Semi/subcronico a cronico	2
Subacuto a cronico	6
Subacuto a Semi/subcronico	3
Acuto a subacuto/subcronico/cronico	impossibile

Box 6.4. Maximum Permissible Risk level

Examples of oral MPRs for non-carcinogenic substances are the ADI (acceptable daily intake, for substances deliberately added to food items) and TDI (tolerable daily intake, for substances unintentionally present in food items), both are expressed in mg/kg bw/day and defined as the daily intake of a chemical which, during the entire lifetime, appears to be without appreciable risk on the basis of all known facts at the time. The RfD (Reference Dose) is similar to the ADI/TDI, but is more strictly defined. Inhalation MPRs are defined in a similar way and expressed as concentrations in air. An example of another health-based limit value is the AOEL (acceptable operator exposure level): the level that has no harmful effects on the health of operators (people working with the substance).

MPRs for carcinogenic substances are usually defined as the daily dose, taken during the entire lifetime that will cause $1:10^4$, $1:10^5$ or $1:10^6$ additional cancer cases during the entire lifetime.

Tossicità di miscele

In generale l'informazione disponibile per sostanze testate

- in condizioni di laboratorio
- in studi di campo

si riferisce a singole sostanze

Ecosistemi terrestri e acquatici raramente (mai) inquinati da una singola sostanza

Necessario considerare possibili **interazioni tra specie chimiche** e **interazioni tra i loro effetti** sugli organismi.

E' importante considerare i “**modi di azione**” delle sostanze:

“A mode of action (MoA) describes a functional or anatomical change, at the cellular level, resulting from the exposure of a living organism to a substance.”

Quattro tipi di azioni congiunte di specie chimiche secondo Plackett e Hewlett (J. Roy. Stat. Soc. B, **14**, 141 –163 (1952))

	Similar joint action	Dissimilar joint action
Interaction absent	simple similar action (concentration-addition)	independent action (response-addition)
Interaction present	complex similar action	dependent action

L'**azione congiunta** è definita
simile o **diversa** a seconda che i siti di azione primaria delle due
specie chimiche considerate siano gli stessi o diversi,
interattiva o **non interattiva** a seconda che una specie chimica
influenzi o meno l'azione biologica dell'altra

e
vi
l =

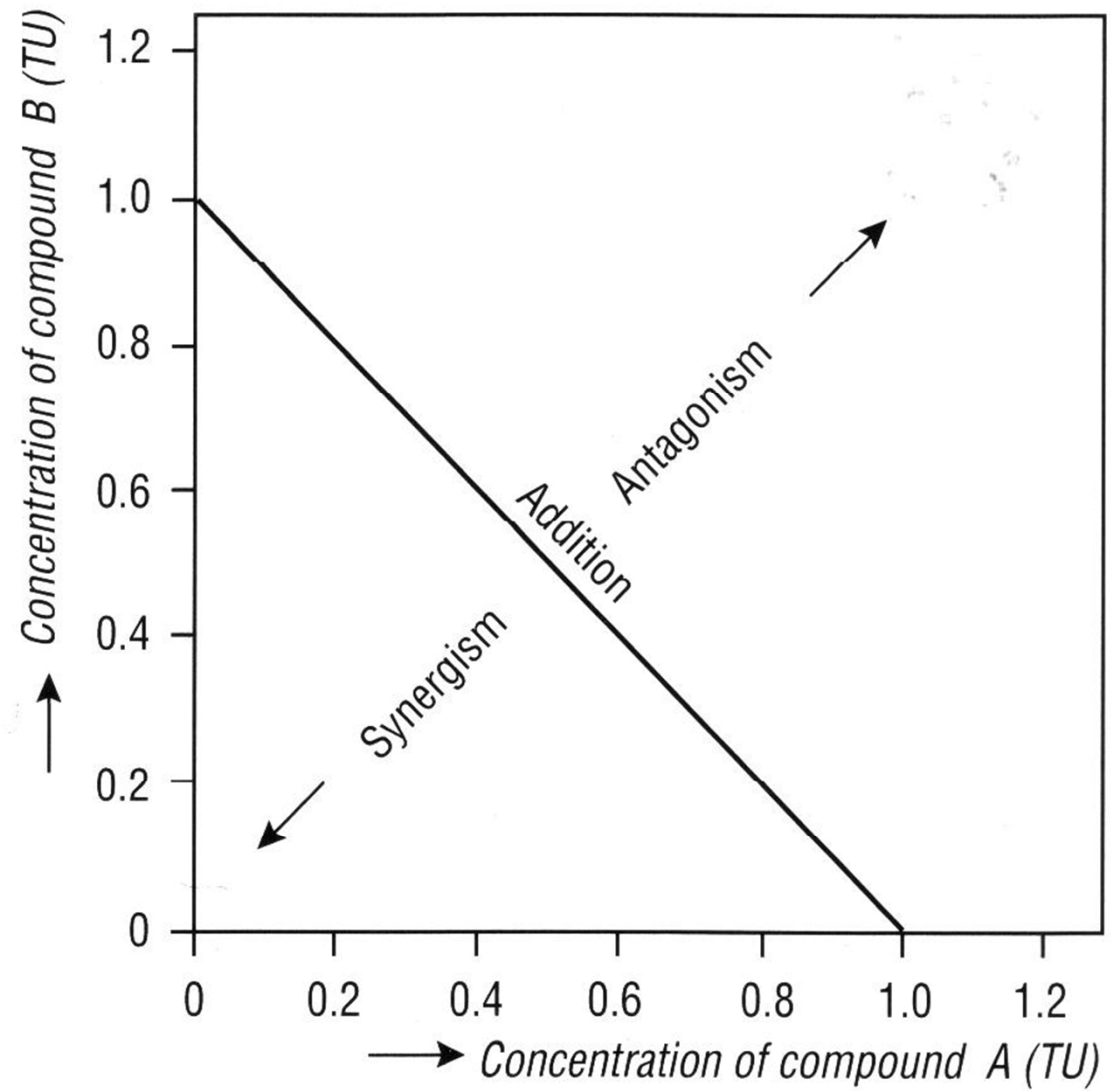


Figure 6.33. Possible toxicological interactions in a mixture of two chemicals.

Per la descrizione matematica della tossicità congiunta di una miscela di n composti ($n \geq 2$), è (possibile in pochi casi in cui l'assenza di interazione sembra essere un prerequisito.) difficile.

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf

Relativamente a miscele di composti, gli effetti per esperimenti per valutare LC50 possono essere predetti per composti con azione simile semplice (addizione delle concentrazioni)

Azione simile semplice

Sostanze chimiche nella miscela agiscono nello stesso modo, attraverso gli stessi meccanismi, con diverse potenze. L'effetto additivo può essere descritto con la somma delle dosi di ciascun componente individuale, dopo la correzione per la differenza nelle potenze:

Fattori di tossicità equivalente (TEF) e equivalenti di tossicità (TEQs) si definiscono per diossine, furani, PCB *dioxin-like*, e altri per IPA

PCDXs e DL-PCBs What are TEFs and TEQs?

The complex nature of polychlorinated dibenzo-p-dioxin (PCDD), dibenzofuran (PCDF), and biphenyl (PCB) mixtures complicates the risk evaluation for humans. For this purpose the concept of **toxic equivalency factors (TEFs)** has been developed and introduced to **facilitate risk assessment and regulatory control of exposure to these mixtures.**

TEF values for individual congeners in combination with their chemical concentration can be used to calculate the total TCDD toxic equivalents concentration (TEQs) contributed by all dioxin-like congeners in the mixture using the following equation which assumes dose additivity:

$$TEQ = \sum (PCDD_i \times TEF_i) + \sum (PCDF_i \times TEF_i) + \sum (PCB_i \times TEF_i) + ..$$

The majority of studies have demonstrated that the interaction does not deviate significantly from dose additivity.

PCBs	TEF
2,3,7,8TCDD	1
PentaCB 126	0,1
HexaCB 156	0,0005
HexaCB 157	0,0005
TetraCB 77	0,0001
PentaCB 105	0,0001
PentaCB 118	0,0001
PentaCB 123	0,0001
HeptaCB 189	20,0001
HexaCB 167	0,00001

Martin Van den Berg et al. 1998 "Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for Humans and Wildlife" Environmental Health Perspectives Volume 106, 775-792,

Le 17 “pecore nere” e la loro tossicità equivalente

Tabella 1: I fattori di tossicità equivalente secondo NATO e WHO

PCDD/F	I-TEFs (NATO/CCMS ¹⁴ , 1988)	WHO-TEFs (Van den Berg <i>et al</i> , 1998)
2,3,7,8-TCDD	1	1
1,2,3,7,8-PeCDD	0,5	1
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0,01	0,01
OCDD	0,001	0,0001
2,3,7,8-TCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8-PeCDF	0,05	0,05
2,3,4,7,8-PeCDF	0,5	0,5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0,1	0,1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0,1	0,1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0,01	0,01
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0,01	0,01
OCDF	0,001	0,0001

(T = tetra, Pe = penta, Hx = hexa, Hp = hepta, O = octa)

I 12 PCB, “parenti” pericolosi e la loro tossicità equivalente

Tabella 8: PCB dioxin-like e relativi fattori di tossicità equivalente

PCB _n (nome IUPAC)	PCB-TEF (Ahlborg et al., 1994)	WHO-TEF (Van den Berg <i>et al.</i> , 1998)
3,3',4,4'-TCB (77)	0,0005	0,0001
3,4,4',5-TCB (81)	-	0,0001
3,3',4,4',5-PeCB (126)	0,1	0,1
3,3',4,4',5,5'-HxCB (169)	0,01	0,01
2,3,3',4,4'-PeCB (105)	0,0001	0,0001
2,3,4,4',5-PeCB (114)	0,0005	0,0005
2,3',4,4',5-PeCB (118)	0,0001	0,0001
2',3,4,4',5-PeCB (123)	0,0001	0,0001
2,3,3',4,4',5-HxCB (156)	0,0005	0,0005
2,3,3',4,4',5'-HxCB (157)	0,0005	0,0005
2,3',4,4',5,5'-HxCB (167)	0,00001	0,00001
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB (189)	0,0001	0,0001

(T = tetra, Pe = penta, Hx = hexa, Hp = hepta)

IPA

Valutazione dell'equivalente internazionale di tossicità

$$I-TEQ_{B[a]P} = \sum_i [IPA]_i \cdot TEF_i$$

Table 13. Relative potency of individual PAHs compared with B[a]P (TEF values), according to different authors.^a

Compound	Chu and Chen (1984) (cit. Nisbet and LaGoy 1992)	Clement (1986) (cit. Nisbet and LaGoy 1992); Krewski et al. (1989)	Nisbet and LaGoy (1992)	The Netherlands (RIVM 1989)	CARB (1994); Collins et al. (1998)	Health Canada (Meek et al. 1994)	Ontario (Muller 1997)	Larsen and Larsen (1998)
Anthracene			0.01	0				0.0005
Phenanthrene			0.001	0.01			0.00064	0.0005
Benz[a]anthracene	0.013	0.145	0.1	0-0.04	0.1		0.014	0.005
Benzo[c]phenanthrene							0.023	0.023
Chrysene	0.001	0.0044	0.01	0.05-0.89	0.01		0.026	0.03
Fluoranthene			0.001	0-0.06				0.05
Pyrene		0.081	0.001				0	0.001
B[a]P	1	1	1	1	1	1	1	1
Benzo[e]pyrene		0.004					0	0.002
Benzo[b]fluoranthene	0.08	0.14	0.1		0.1	0.06	0.11	0.1
Benzo[j]fluoranthene		0.061			0.1	0.05	0.045	0.05
Benzo[k]fluoranthene	0.04	0.066	0.1	0.03-0.09	0.1	0.04	0.037	0.05
Cyclopenta[cd]pyrene		0.023					0.012	0.02
Dibenzo[a,h]anthracene	0.69	1.11	5				0.89	1.1
Anthanthrene		0.32					0.28	0.3
Benzo[ghi]perylene		0.022	0.01	0.01-0.03			0.012	0.02
Dibenzo[a,e]pyrene					1		1.0 ^b	0.2
Dibenzo[a,h]pyrene					10		1.2	1
Dibenzo[a,i]pyrene					10			0.1
Dibenzo[a,l]pyrene					10		100 ^b	1
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	0.017	0.232	0.1	0-0.08	0.1	0.12	0.067	0.1

^aSee comments in the text. ^bData from Muller et al. (1995), cited in WHO/IPCS (1998).

Miscele con diversi modi d'azione →
maggior complicazione.

Gli effetti possono essere predetti se e solo
se i composti nella miscela agiscono in
modo diverso e indipendentemente (**azione
indipendente**).

Azione diversa semplice

(Azione semplice indipendente, azione indipendente congiunta o **addizione degli effetti** o delle risposte)

La natura, il meccanismo o il sito d'azione delle specie chimiche nella miscela sono diversi. Quindi ciascuna specie chimica esercita il suo effetto tossico individuale, e non altera l'effetto degli altri *chemicals* nella miscela.

Pericolosità di una miscela con azione diversa semplice ma correlazione positiva completa delle suscettibilità (risposte degli organismi ai tossici) è quella del componente più tossico della miscela.

Interazione

Effetti di due o più sostanze in una miscela, risultano in un effetto più forte della semplice somma di effetti delle sostanze individuali (sinergia, potenziamento, supra-additività).

Avviene per natura chimico-fisica o nella fase tossicocinetica.

Supra-additività: possibile che sostanze in conc. sotto livelli di effetto avverso abbiano effetti avversi

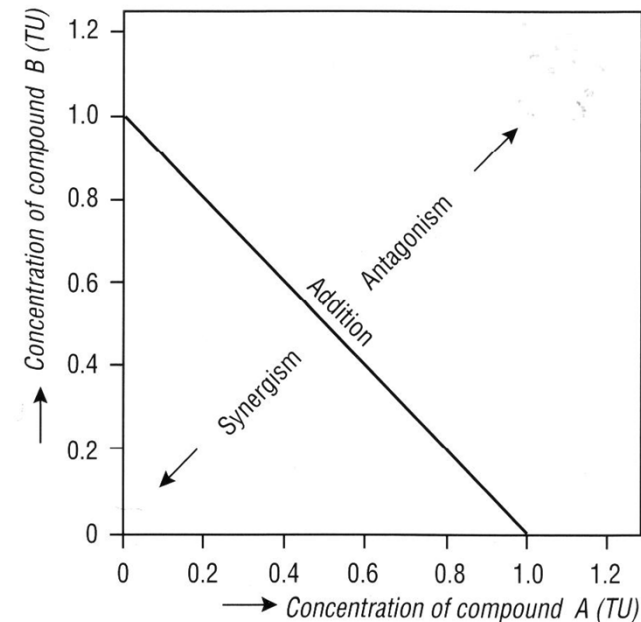


Figure 6.33. Possible toxicological interactions in a mixture of two chemicals.

Esposizione a miscele di sostanze genotossiche cancerogene

Sostanze senza soglia d'effetto: si assume additività delle risposte (nell'esprimere il rischio da sostanze cancerogene non si fa differenza tra i tipi di cancro)

$$CR_{\text{total}} = \sum CR_i$$

CR_i = rischio cancerogeno per l'i-mo componente nella miscela.

Scientific Committee on Health
and Environmental Risks

Scientific Committee on Emergin
and Newly Identified Health Risk

Scientific Committee
on Consumer Safety

Dicembre 2011

ABSTRACT

The EU Chemicals legislation is based predominantly on assessments carried out on individual substances. Since humans and their environments are exposed to a wide variety of substances, there is increasing concern in the general public about the potential adverse effects of the interactions between those substances when present simultaneously in a mixture. Based on their analysis of the available scientific literature, the non-food Scientific Committees of the European Commission reached the following conclusions:

1. Under certain conditions, chemicals will act jointly in a way that the overall level of toxicity is affected.
2. Chemicals with common modes of action will act jointly to produce combination effects that are larger than the effects of each mixture component applied singly. These effects can be described by dose/concentration addition.
3. For chemicals with different modes of action (independently acting), no robust evidence is available that exposure to a mixture of such substances is of health or environmental concern if the individual chemicals are present at or below their zero-effect levels.

4. Interactions (including antagonism, potentiation, and synergies) usually occur at medium or high dose levels (relative to the lowest effect levels). At low exposure levels, they are either unlikely to occur or are toxicologically insignificant.

5. In view of the almost infinite number of possible combinations of chemicals to which humans and environmental species are exposed, some form of initial filter to allow a focus on mixtures of potential concern is necessary. Several criteria for such screening are offered.

6. With regard to the assessment of chemical mixtures, a major knowledge gap at the present time is the lack of exposure information and the rather limited number of chemicals for which there is sufficient information on their mode of action. Currently, there is neither an agreed inventory of mode of actions, nor a defined set of criteria how to characterise or predict a mode of action for data-poor chemicals.

7. If no mode of action information is available, the dose/concentration addition method should be preferred over the independent action approach. Prediction of possible interaction requires expert judgement and hence needs to be considered on a case-by-case basis.

Based upon these conclusions, a decision tree for evaluating the risk of chemical mixtures is proposed.

