



**L'APPLICAZIONE DEI REGOLAMENTI
EUROPEI DELLE SOSTANZE CHIMICHE IN
AMBITO SANITARIO
Bologna, 15 ottobre 2015**

**Il significato dei valori limite d'esposizione professionale
per gli agenti chimici pericolosi e gli agenti cancerogeni
e mutageni in raffronto ai DNEL e DMEL**

Raffaella Butera
Toxicon srl
Università degli Studi di Pavia
raffaella.butera@unipv.it

REACH_{SANITÀ}

1

2 3 4

Premesse

Il Regolamento REACH e il D.Lgs. 81/2008

Articolo 2

Ambito d'applicazione

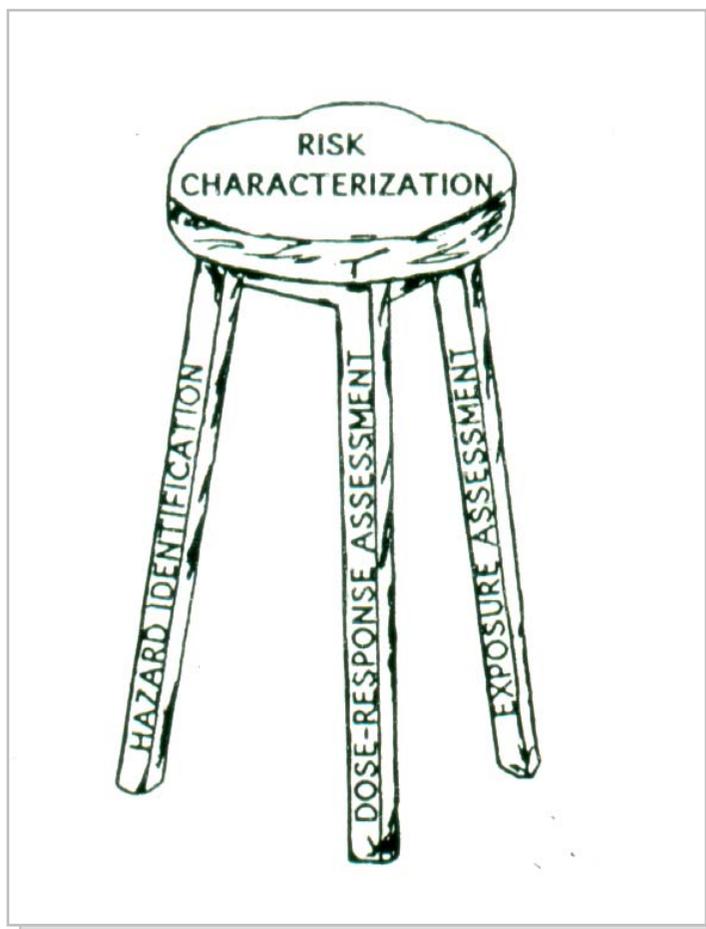
4. Il presente regolamento si applica fatte salve:

- a) la normativa comunitaria in materia di luogo di lavoro e ambientale, compresa la direttiva 89/391/CEE del Consiglio, del 12 giugno 1989, concernente l'attuazione di misure volte a promuovere il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro ⁽³⁾, la direttiva 96/61/CE del Consiglio, del 24 settembre 1996, sulla prevenzione e la riduzione integrate dell'inquinamento ⁽⁴⁾, la direttiva 98/24/CE, la direttiva 2000/60/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 23 ottobre 2000, che istituisce un quadro per l'azione comunitaria in materia di acque ⁽⁵⁾, e la direttiva 2004/37/CE;



rispetto, anche in ambito REACH, dei criteri per la tutela della salute dei lavoratori definiti dalle normative specifiche

pericolosità × esposizione = rischio

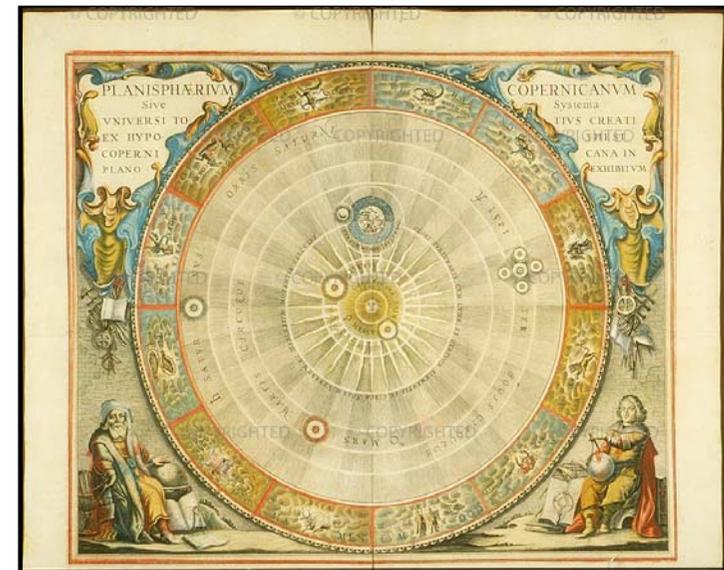


- normative di prodotto
 - ✓ basate sul controllo del rischio
 - ✓ ammettono l'inevitabilità di una certa quota di pericolosità intrinseca
 - ✓ ruolo rilevante del controllo dell'esposizione
- normative sociali
 - ✓ ammettono il controllo del rischio
 - ✓ tendono ad eliminare alla fonte il pericolo (principio di sostituzione)

Il Regolamento REACH e il D.Lgs. 81/2008

- rivoluzione copernicana introdotta dal REACH
 - ✓ centralità delle valutazioni e delle azioni delle imprese
- obbligo di rispettare
 - ✓ i parametri definiti in ambito REACH
 - ✓ i limiti di esposizione previsti dal D.Lgs. 81/2008

*valori spesso non coincidenti (!)
quali i motivi di divergenza?
... e in concreto cosa fare?*



Differenti valori

Formaldeide (intera giornata lavorativa)

- NIOSH 0.016 ppm
- OSHA 0.75 ppm
- Giappone 0.1 ppm
- Germania 0.3 ppm
- Francia 0.5 ppm
- UK e Irlanda 2 ppm

*valori differenti
anche prima del REACH (!)*

Substance	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Formaldehyde CAS No. 50-00-0				
Australia	1	1,2	2	2,5
Austria	0,5	0,6	0,5	0,6
Belgium			0,3	0,38
Canada - Ontario			1	
			1,5 (1)	
Canada - Québec			2 (1)	3 (1)
Denmark	0,3	0,4	0,3	0,4
Finland	0,3	0,37	1 (1)	1,2 (1)
France	0,5		1	
Germany (AGS)	0,3	0,37	0,6 (1)	0,74 (1)
Germany (DFG)	0,3	0,37	0,6 (1)(2)	0,74 (1)(2)
Hungary		0,6		0,6
Ireland	2	2,5	2 (1)	2,5 (1)
Japan	0,1			
Latvia		0,5		
New Zealand	0,33 (1)		1 (3)	
	0,5 (2)			
People's Republic of China				0,5 (1)
Poland		0,5		1
Singapore			0,3	0,37
South Korea	0,5	0,75	1	1,5
Spain			0,3	0,37
Sweden	0,3	0,37	0,6 (1)	0,74 (1)
Switzerland	0,3	0,37	0,6	0,74
The Netherlands		0,15		0,5
USA - NIOSH	0,016		0,1 (1)	
USA - OSHA	0,75		2	
United Kingdom	2	2,5	2	2,5

	Remarks
Canada - Ontario	(1) Ceiling limit value
Canada - Québec	(1) Ceiling limit value
Finland	(1) Ceiling limit value
Germany (AGS)	(1) 15 minutes average value
Germany (DFG)	(1) STV 15 minutes average value (2) A momentary value of 1 ml/m ³ (1,2 mg/m ³) should not be exceeded.
Ireland	(1) 15 minutes reference period
New Zealand	(1) 8 hour shift (2) 12 hour shift (3) Ceiling limit value
People's Republic of China	(1) Ceiling limit value
Spain	sen
Sweden	(1) Ceiling limit value
USA - NIOSH	(1) Ceiling limit value (15 min)

Search

Acronimi

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ VLEP ▪ OEL ▪ TLV ▪ MAK ▪ REL ▪ PEL ▪ DN(M)EL_{worker} ▪ ▪ |  | <ul style="list-style-type: none"> ▪ intera giornata lavorativa ▪ esposizione di breve durata ▪ valore di tetto |
|---|--|--|
-
- ✓ associati ai limiti di esposizione definiti da specifici soggetti
 - ✓ identificano lo stesso concetto (con qualche piccola differenza)

1 2 3 4

Limiti di esposizione
professionale:

principi generali

Limiti di esposizione professionale

Obiettivi e finalità di tutela

- ... “la protezione dei lavoratori dai rischi per la salute e la sicurezza derivanti dall’esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici”

(Direttiva 80/1107/EC)

- ✓ fornire un valore standard e/o un criterio in base al quale paragonare il livello di esposizione misurato negli ambienti di lavoro
- ✓ garantire che allo stato attuale delle conoscenze tecniche sia protetta la salute dei lavoratori

Esposizione a sostanze chimiche

Effetti

- esposizione crescente → *continuum* di effetti
 1. nessun effetto osservato
 2. effetti di compensazione (senza effetti negativi sulla salute)
 -
 3. danni alla salute precoci (chiari effetti nocivi)
 4. malattia conclamata, possibilità di morte

- effetti avversi
 - ✓ passaggio dal punto 2 al punto 3

- stabilire
 - ✓ quali effetti possono essere causati dalla sostanza in esame
 - ✓ quali effetti possono essere considerati avversi

Esposizione a sostanze chimiche

Effetti

- sostanze irritanti per occhi e tratto respiratorio
 1. nessun effetto osservato
non c'è consapevolezza di esposizione
 2. effetti molto lievi
consapevolezza di esposizione

 3. lievi effetti irritanti o fastidio (es. cattivi odori)
facilmente tollerabile
 4. irritazione o fastidio significativi, effetti evidenti sulla salute
a malapena tollerabile
 5. gravi effetti sulla salute (es. edema polmonare)
intollerabile

- per lo SCOEL il fastidio unito alla consapevolezza di esposizione è già considerato un effetto avverso

Esposizione a sostanze chimiche

Effetti

- effetti
 - ✓ a seguito di esposizione acuta
 - ✓ a seguito di esposizione cronica

- effetti sistemici
 - ✓ con relazione dose-risposta
 - ✓ senza relazione dose-risposta
- effetti locali
 - ✓ con relazione dose-risposta
 - ✓ senza relazione dose-risposta



Limiti di esposizione professionale

Tipologia

- *concentrazioni ambientali di una sostanza al di sotto delle quali si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta giorno dopo giorno senza effetti negativi per la salute*
- in concreto
 - ✓ limite health-based
 - ✓ limite risk-based
 - ✓ limite tecnicamente raggiungibile

senza possibilità di distinguerli a colpo d'occhio (!)

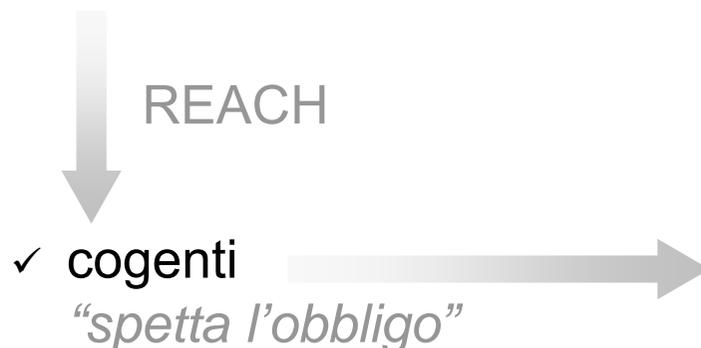
Limiti di esposizione professionale Cogenza

- limiti stabiliti da organismi “ufficiali”
 - ✓ cogenti (europei, nazionali)
 - ✓ non cogenti (ACGIH, NIOSH, altri)

Articolo 1

Finalità e portata

- limiti stabiliti all'interno dell'industria
 - ✓ non cogenti



1. Il presente regolamento ha lo scopo di assicurare un elevato livello di protezione della salute umana e dell'ambiente inclusa la promozione di metodi alternativi per la valutazione dei pericoli che le sostanze comportano, nonché la libera circolazione di sostanze nel mercato interno rafforzando nel contempo la competitività e l'innovazione.

2. Il presente regolamento stabilisce disposizioni riguardanti le sostanze e i preparati definiti nell'articolo 3. Queste disposizioni si applicano alla fabbricazione, all'immissione sul mercato o all'uso di tali sostanze, in quanto tali o in quanto componenti di preparati o articoli, e all'immissione sul mercato di preparati.

3. Il presente regolamento si basa sul principio che ai fabbricanti, agli importatori e agli utilizzatori a valle spetta l'obbligo di fabbricare, immettere sul mercato o utilizzare sostanze che non arrecano danno alla salute umana o all'ambiente. Le sue disposizioni si fondano sul principio di precauzione.

1 2 3 4

Limiti di esposizione
professionale:

modalità di derivazione

Derivazione dei limiti di esposizione professionale per sostanze con molte informazioni

- raccogliere le informazioni sulle caratteristiche fisiche, chimiche, tossicologiche ed epidemiologiche della sostanza
- valutare se i dati sono sufficienti per arrivare a un OEL
- valutare tutti gli effetti avversi
- stabilire la più bassa esposizione alla quale si verificano effetti avversi (effetto critico)
- selezionare gli studi umani e animali in cui l'effetto critico è stato evidenziato
- stabilire la modalità d'azione e il meccanismo, soglia o non soglia
- valutare la relazione dose-risposta per tutti gli effetti avversi rilevanti, stabilendo il NOAEL ed il LOAEL
- raccomandare un valore numerico di OEL espresso come TWA di 8 ore, applicando il fattore d'incertezza appropriato
- decidere se è necessario calcolare uno STEL (se si suppone che l'esposizione duri meno di 8 ore al giorno) oltre ad un OEL (che si riferisce alle 8 ore lavorative)
- documentare l'intero processo di derivazione del valore limite di esposizione professionale della sostanza
- determinare il metodo appropriato per il monitoraggio ambientale

Derivazione dei limiti di esposizione professionale per sostanze con pochi dati disponibili

- OEL provvisorio
- il termine “provvisorio”
 - ✓ non de-qualifica la validità o la qualità di tale limite
 - ✓ evidenza che tale valore non è basato sui dati della sostanza ma dedotto da:
 - valutazione della classe di rischio della sostanza tramite la classificazione ed etichettatura di sostanze simili (Regolamento CLP)
 - dati di tossicità acuta
 - relazione (quantitativa) struttura-attività per gli endpoint rilevanti mediante metodi (Q)SAR e di interazione
 - metodi di “read-across” e somiglianza strutturale
 - soglia di rilevanza tossicologica (TTC)

Limiti di esposizione professionale

Modalità di derivazione

- approcci possibili
 - ✓ derivazione a partire dai dati di NOAEL o LOAEL (osservato nell'uomo o identificato sperimentalmente)
 - ✓ derivazione a partire dalla dose terapeutica
 - ✓ derivazione secondo l'approccio per categorie (*"banding approach"*)
 - ✓ derivazione dalla soglia di rilevanza tossicologica (*"TTC approach"*)

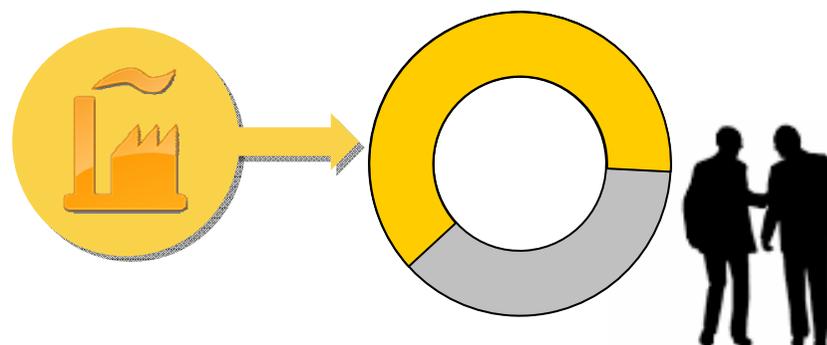
 - ✓ derivazione diretta per similarità con una sostanza di riferimento
 - ✓ derivazione indiretta per confronto ponderato con una sostanza di riferimento (*"parallelogram approach"*)

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da NOAEL

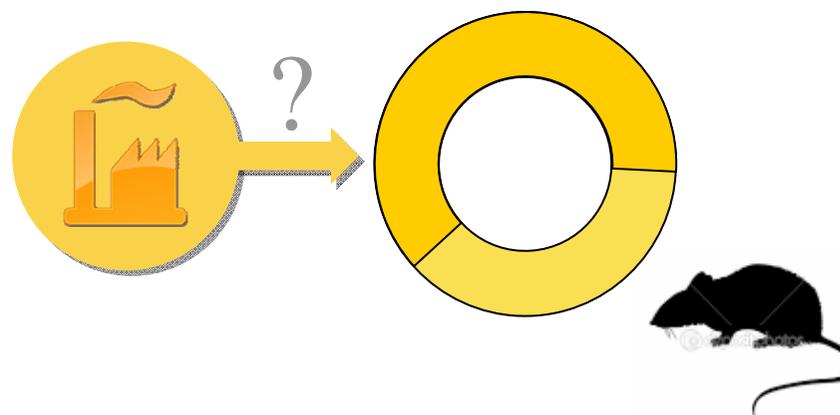
- NOAEL o LOAEL da dati epidemiologici (casistiche occupazionali)

- ✓ tiene conto a priori dell'esposizione di background



- NOAEL o LOAEL da dati sperimentali (studi su animali)

- ✓ identifica la dose totale di non effetto



Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da NOAEL

$$\text{limite di esposizione} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg)} \times \text{bw (kg)}}{\text{UF} \times \text{V (m}^3\text{)} \times \alpha \times \text{S}}$$

- bw 70 kg
- UF fattori di incertezza (assessment factors)
- V volume inalato nelle 8 ore lavorative usualmente pari a 10 m³
- α fattore di correzione per l'assorbimento
 - > 1 se assorbimento via NOAEL < via assorbimento occupazionale
 - < 1 se assorbimento via NOAEL > via assorbimento occupazionale
- S fattore di correzione per lo steady state (se accumulo)

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da NOAEL

- scelta degli assessment factors
 - ✓ differenze inter-specie
 - ✓ differenze intra-specie
 - ✓ differenze nella durata dell'esposizione
 - ✓ incertezze nella estrapolazione "route-to-route"
 - ✓ considerazioni legate alla curva dose-risposta

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da NOAEL

- scelta degli assessment factors

Table R. 8-6 Default assessment factors

Assessment factor – accounting for differences in:		Default value systemic effects	Default value local effects
Interspecies	- correction for differences in metabolic rate per body weight	AS ^{a, b}	–
	- remaining differences	2.5	1 ^f 2.5 ^g
Intraspecies	- worker	5	5
	- general population	10 ^c	10 ^c
Exposure duration	- subacute to sub-chronic	3	3 ^h
	- sub-chronic to chronic	2	2 ^h
	- subacute to chronic	6	6 ^h
Dose-response	- issues related to reliability of the dose-response, incl. LOAEL/NAEL extrapolation and severity of effect	1 ^d	1 ^d
Quality of whole database	- issues related to completeness and consistency of the available data	1 ^d	1 ^d
	- issues related to reliability of the alternative data	1 ^e	1 ^e

^a AS = factor for allometric scaling (see Table R. 8-3)

^b Caution should be taken when the starting point is an inhalation or diet study

^c Not always covering for very young children; see text for deviations from default

^d See text for deviations from default

^e Special consideration needed on a case-by-case basis

^f for effects on skin, eye and GI tract via simple destruction of membranes

^g for effects on skin, eye and GI tract via local metabolism; for effects on respiratory tract

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da NOAEL

- scelta degli assessment factors

Table R. 8-2 Default physiological parameters under the allometric scaling principle
(see also corresponding Table in Section R.7.12)

Species/ Physiological parameters	Rat	Human
Body weight	250 g	70 kg
Respiratory volume (standard; sRV)	0.2 l/min/rat = 0.8 l/min/kg bw	0.2 l/min/kg bw
	allometric scaling ^a →	
for relevant duration:		
6 h exposure	0.29 m ³ /kg bw	5 m ³ /person
8 h exposure	0.38 m ³ /kg bw	6.7 m ³ /person
24 h exposure	1.15 m ³ /kg bw	20 m ³ /person
Respiratory volume light activity for worker (wRV)		
8 h exposure		10 m ³ /person

^a Difference between metabolic rate scaling and body weight scaling for rats and humans: 4 (see also [Table R. 8-3](#))

Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health

Table R. 8-19 Summary of default assessment factors used in human health risk assessment.

Assessment factors	WHO/ IPCS (1987, 1990, 1994, 1999)	US-EPA (1993)	ECETOC (2003)	BAUA (D) (TRGS, 1998)	Danish EPA 2001	Kalberlah & Schneider (1998); Kalberlah et al. (1999)	Schneider et al. (2005)		TNO/RIVM (NL) (Vermeire et al., 1999, 2001)	
							Probabilistic ^m	determi- nistic	Probabilistic ^m	Probabilistic ^m
Interspecies	10	10	AS ^a		10	AS ^{a,f}	AS ^a x (GM 0.97; GSD 3.24) [4.35 (P ₅₀); 6.67 (P ₉₅); 14.9 (P ₉₉)]		AS ⁱ x (GM 1; GSD 4.5) [7 (P ₅₀); 12 (P ₉₅); 33 (P ₉₉)]	
Non-occupational - toxicokinetics - toxicodynamics	4.0 2.5							10		
Occupational				AS ^a					AS ⁱ x 3	
Intraspecies	10	10			10					
Non-occupational - toxicokinetics - toxicodynamics	3.16 3.16		5 ^a			25 8 3		10	GM 1+3; GSD 1.6 [6.6 (P ₅₀); 7.6 (P ₉₅); 10 (P ₉₉)]	
Occupational			3	5 ^a		5 ^a	for P ₅₀ of individuals: ⁿ GM 1+2.31; GSD 3.57 [12.8 (P ₅₀); 19.8 (P ₉₅); 45.7 (P ₉₉)] for P ₉₅ of individuals: ⁿ GM 1+3.82; GSD 4.34 [26.1 (P ₅₀); 43.8 (P ₉₅); 117 (P ₉₉)] for P ₉₉ of individuals: ⁿ GM 1+8.96; GSD 6.45 [98.7 (P ₅₀); 193 (P ₉₅); 687 (P ₉₉)]	3	GM 1+1.4; GSD 1.2 [2.7 (P ₅₀); 2.85 (P ₉₅); 3 (P ₉₉)]	
Table 1 continued overleafAssessment factors	WHO/ IPCS (1987, 1990, 1994, 1999)	US-EPA (1993)	ECETOC (2003)	BAUA (D) (TRGS, 1998)	Danish EPA 2001	Kalberlah & Schneider (1998); Kalberlah et al. (1999)	Schneider et al. (2005)		TNO/RIVM (NL) (Vermeire et al., 1999, 2001)	
							Probabilistic ^m	determi- nistic	Probabilistic ^m	
Duration of exposure <i>System. eff./Local inhal.</i>		10			1-100 ^a					

Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health

<i>eff.</i>			2/NN ^c	2/4		2-3 (GM)	GM 4.39; GSD 1.82	10	GM 2; GSD 3.5	
- sub-chronic to chronic							[9.45 (P ₉₀); 11.8 (P ₉₅); 17.6 (P ₉₉)]		[10 (P ₉₀); 16 (P ₉₅); 37 (P ₉₉)]	
- subacute to sub-chronic				2/4		2-3 (GM)	GM 3.95; GSD 2.14	10	GM 2; GSD 4	
- subacute to chronic							[10.5 (P ₉₀); 13.8 (P ₉₅); 23.2 (P ₉₉)]		[12 (P ₉₀); 20 (P ₉₅); 50 (P ₉₉)]	
			6/NN ^c	6/12		6-7 (GM)	GM 4.14; GSD 2.03	50-100	GM 5; GSD 3.5	
							[10.3 (P ₉₀); 13.3 (P ₉₅); 21.6 (P ₉₉)]		[25 (P ₉₀); 39 (P ₉₅); 92 (P ₉₉)]	
			NN ^c					NN		
<i>Local dermal effects</i>										
Route-to-route ^a			ND					ND ^a	ND ^a	
Oral to inhalation				1 [#]						
Oral to dermal				1 [#]						
Type of leading effect	1-10							1		
<i>Dose-response curve</i>										
Appropriate NOAEL LOAEL to NAEL	3-10	10	NN 3 ^a	3		10		1-10		
Alternative	BMD	BMD	BMD	BMD		BMD	BMD distribution	BMD	BMD (or BMD distribution)	
Confidence in database/ database adequacy	1-10							1		
Modifying factor		>0-10								
Overall factor	mult.	mult.	mult.	mult. ^o	mult.	mult.	Prob. ^o	mult.	prob. + mult. (for point estimates) ¹	

Abbreviations:

AS = allometric scaling ($bw^{0.75}$); BMD = benchmark dose; GM = geometric mean; GSD = geometric standard deviation; mult. = multiplication of the different assessment factors; ND = no default proposed; NN = no (additional) assessment factor needed; P = percentile; prob. = probabilistic combination of distributions for the different assessment factors

Notes:

- # Only for systemic effects (under certain conditions), not for local effects.
- a mouse 7, rat 4, monkey 2, dog 2

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da NOAEL

- dati tossicologici disponibili
 - ✓ talora per via inalatoria
 - ✓ prevalentemente dopo somministrazione per via orale
- esposizione occupazionale per via inalatoria e cutanea
- necessità di valutare il rapporto tra
 - ✓ dose esterna
 - ✓ dose internain funzione delle diverse **vie di esposizione**

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Criticità della via inalatoria

- ipotesi cautelativa
 - ✓ assorbimento inalatorio = 100% della dose presente nel volume d'aria inalato

TOXICOLOGICAL SCIENCES **112**(1), 196–210 (2009)

doi:10.1093/toxsci/kfp195

Advance Access publication August 19, 2009

Investigations of the Use of Bioavailability Data to Adjust Occupational Exposure Limits for Active Pharmaceutical Ingredients

Bruce D. Naumann,^{*1} Patricia A. Weideman,[†] Ramesh Sarangapani,[‡] Shu-Cheih Hu,[§] Rakesh Dixit,[¶] and Edward V. Sargent^{||}

**Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey 08889-0200; †Schering-Plough Corp., Kenilworth, New Jersey 07033; ‡Novartis, East Hanover, New Jersey 07936; §IIT Research Institute, Chicago, Illinois 60616; ¶MedImmune, Gaithersburg, Maryland 20878; and ||EV Sargent LLC, Clearwater, Florida 33767*

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Criticità della via cutanea

- elevata variabilità dell'assorbimento cutaneo
 - ✓ veicolo
 - ✓ sede di applicazione, integrità della cute, ecc.

<u>Regione anatomica</u>	<u>% dose assorbita</u>	
	<u>PARATHION</u>	<u>MALATHION</u>
avambraccia	8.6	6.8
palmo mani	11.8	5.8
pianta piedi	13.5	6.8
addome	18.5	9.4
dorso mani	21.0	12.5
piega del gomito	28.4	-
cuoio capelluto	32.1	-
fronte	36.3	23.2
ascella	64.0	28.7
scroto	100	-

dose 4 mcg/cm²
tempo applicazione 24 h

da Maibach e Feldman 1974
(modificata)

<u>PESTICIDA</u>	<u>% dose assorbita</u>	
	<u>CUTE INTEGRA</u>	<u>CUTE DANNEGGIATA*</u>
DIQUAT	0.4	3.8
2.4 D	5.8	33.8
PARATHION	8.6	73.2
MONOCROTOPHOS	14.7	100
AZINPHOS-METHYL	15.9	60.5
PROPOXUR	19.6	51.0

tempo di applicazione 24 h
dose 4 mcg/cm²
 * stripping con nastro adesivo

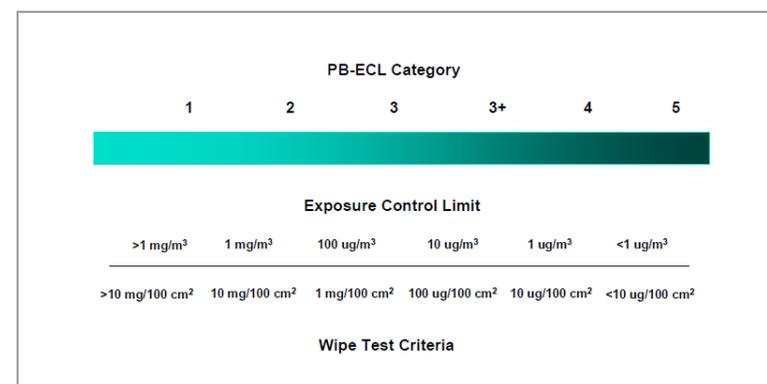
da Maibach e Feldman 1974
(modificata)

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Approccio per categorie (“banding approach”)

Table I. Enrolment criteria for Performance-Based Exposure Control Limits (PB-ECLs)

Enrolment Criteria	PB-ECL Category					
	1	2	3	3+	4	5
Potency (mg/day)	>100	10-100	1-10	0.1-1	<0.01	<0.01
Severity of Acute (Life-Threatening) Effects	Low	Low/Moderate	Moderate	Moderate/High	High	Extreme
Acute Warning Properties	Excellent	Good	Fair	Fair/Poor	Poor	None
Onset of Warning Symptoms	Immediate	Immediate	Immediate	May Be Delayed	Delayed	None
Medically Treatable	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes/No	No
Need for Medical Intervention	Not Required	Not Required	May be Required	May Be Required	Required	Required Immediately
Acute Toxicity Oral LD50 (mg/kg)	Slight >500	Moderate 50-500	High 5-50	Very High 0.5-5	Extreme 0.05-0.5	Super <0.05
Irritation	Not an Irritant	Slight to Moderate	Moderate Irritant	Severe Irritant	Corrosive	Extreme Corrosive
Sensitization	Not a Sensitizer	Mild Sensitizer	Moderate Sensitizer	Strong Sensitizer	Extreme Sensitizer	Extreme Sensitizer
Likelihood of Chronic Effects (e.g., Cancer, Repro)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known
Severity of Chronic (Life-Shortening) Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Cumulative Effects	None	None	Low	Moderate	High	Extreme
Reversibility	Reversible	Reversible	Reversible	Slowly Reversible	Irreversible	Irreversible
Alternation of Quality Of Life (Disability)	Unlikely	Unlikely	Possible	Probable	Known	Known



Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Approccio per categorie (“banding approach”)

- pro
 - ✓ integra approccio semplice con altre caratteristiche della molecola
- contro
 - ✓ criterio non ancora uniforme (ogni azienda applica questo principio secondo parametri interni)
 - ✓ carenza di informazioni di convalida



Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da TTC

Table 1: Thresholds for toxicity testing prioritization and for emergency safety assessment

		<i>Threshold ($\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$)</i>	<i>Threshold ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)</i>
Carcinogen s	Substances with a structural alert for genotoxicity	0.15	0.0025
	Substances without a structural alert for genotoxicity	1.5	0.025
Non- carcinogen ns	Organophosphates/carbamates (neurotoxicants)	18	0.3
	Cramer Structural class III	90	1.5
	Cramer Structural Class II	540	9
	Cramer Structural Class I	1800	30

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da TTC

- Class I
 - ✓ substances have simple chemical structures and efficient modes of metabolism, suggesting a low order of oral toxicity

- Class II
 - ✓ substances with intermediate properties

- Class III
 - ✓ substances have chemical structures that permit no strong initial presumption of safety or may even suggest significant toxicity or have reactive functional groups

Derivazione dei limiti di esposizione professionale

Metodo di calcolo da TTC

$$\text{limite di esposizione} = \frac{\text{TTC } (\mu\text{g/kg}) \times \text{bw (kg)} \times 1000}{V \text{ (m}^3\text{)}}$$

- bw 70 kg
- V volume inalato nelle 8 ore lavorative usualmente pari a 10 m³

Derivazione dei limiti di esposizione professionale da sostanze simili

- derivazione diretta
- derivazione indiretta ponderata (“*parallelogram approach*”)

Toxicology Mechanisms and Methods, 2011; 21(2): 76–85

informa
healthcare

RESEARCH ARTICLE

Setting occupational exposure limits for unstudied pharmaceutical intermediates using an in vitro parallelogram approach

Mark S. V. Maier

Cambrex Corporation, 1205 11th Street, Charles City, IA 50616, USA



Derivazione dei limiti di esposizione professionale Possibile albero decisionale

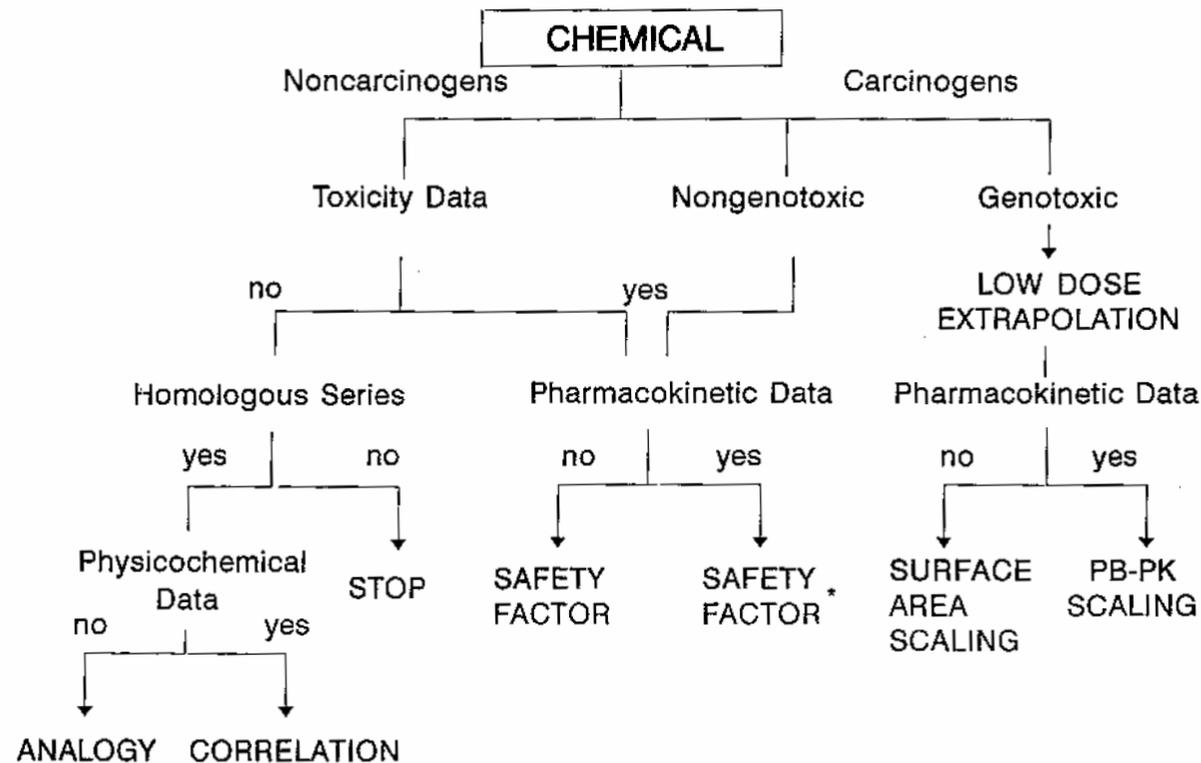


FIG. 1 Decision logic for OEL-setting methods (*) Adjust for bioavailability, $t_{1/2}$, etc

1 2 3 4

Spunti di riflessione e

considerazioni conclusive

I cambiamenti introdotti dal Regolamento REACH

La conoscenza degli agenti chimici

RISCHIO CHIMICO PER LA **SALUTE**



- nuove informazioni di classificazione per la salute
- valori limite di esposizione
 - ✓ già esistenti (VLER, OEL, TLV, ...)
 - ✓ nuovi (DNEL, DMEL)

RISCHIO CHIMICO PER LA **SICUREZZA**



- nuove informazioni di classificazione per i pericoli chimico - fisici
 - ✓ deposito
 - ✓ utilizzo
 - ✓ gestione delle emergenze

I cambiamenti introdotti dal Regolamento REACH

Valori limite di esposizione professionale

- VLEP = Valore Limite di Esposizione Professionale 118 valori
- OEL = Occupational Exposure Limit 120 valori
- MAK = Maximale Arbeitsplatz Konzentration

- TLV = Threshold Limit Value circa 700 valori
- NIOSH REL = Recommended Exposure Limit
- OSHA PEL = Permissible Exposure Limit

- DNEL_{workers} = Derived No Effect Level circa 1800 valori
- DMEL_{workers} = Derived Minimum Effect Level

Differenze tra limiti di esposizione professionale

- motivo delle differenze
 - ✓ diversi organismi che definiscono i limiti di esposizione

 - ✓ differenze nella valutazione
 - diverso set di dati
 - diversa interpretazione degli stessi dati
 - diversi margini di sicurezza
 - diverse modalità di calcolo

Il Regolamento REACH e il D.Lgs. 81/2008

- $DN(M)EL > OEL > expo$ → rischio controllato
- $OEL > DN(M)EL > expo$ → rischio controllato

- $expo > DN(M)EL > OEL$ → situazione critica
- $expo > OEL > DN(M)EL$ → situazione critica

- $DN(M)EL > expo > OEL$ → problema D.Lgs. 81/2008
- $OEL > expo > DN(M)EL$ → problema REACH

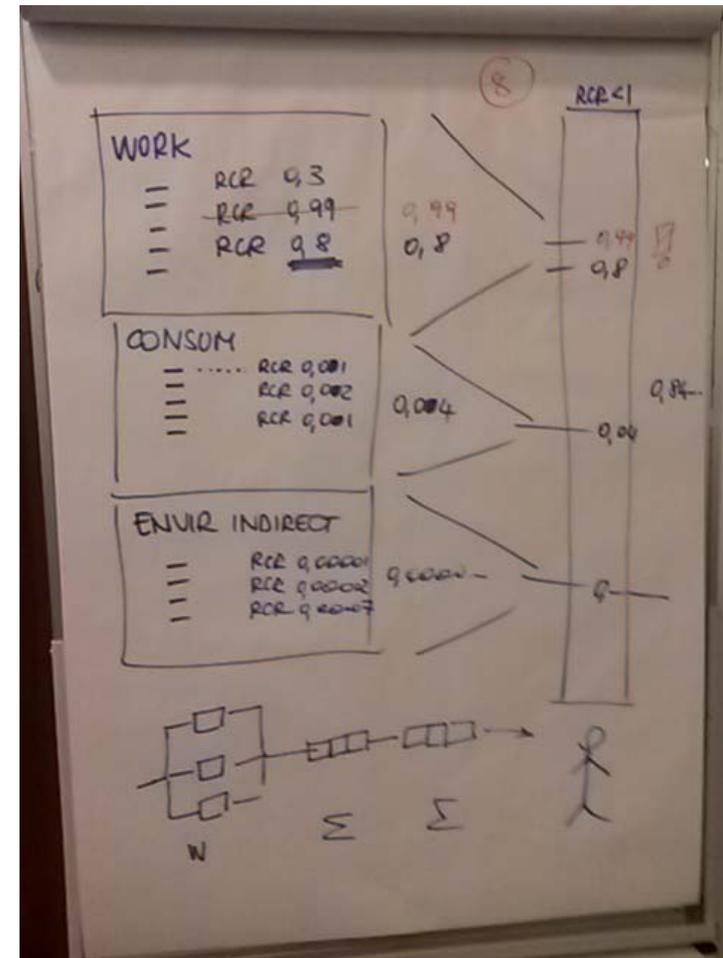
Linee guida ECHA

- Quando per una sostanza è stato fissato limite di esposizione occupazionale dall'**UE**, questo valore può essere preso come DNEL per i lavoratori. Questo è possibile se la via di esposizione e la durata dell'esposizione per il DNEL è la stessa di quella usata per calcolare gli **IOELV** e nessuna nuova informazione scientifica è disponibile.
- Quando un limite di esposizione **UE (BOELV)** è stato determinato tenendo conto dei fattori socio-economici e della fattibilità tecnica, questo non può essere utilizzato al posto di un DNEL. Tuttavia, la valutazione tossicologica degli effetti sulla salute della sostanza sono informazioni che possono essere utilizzate e prese in considerazione per impostare un DNEL
- Quando un valore **nazionale** di OEL "health based" (**derivato da IOELV**) è stato stabilito le informazioni tossicologiche utilizzate devono essere valutate e tutte le differenze dal metodo REACH TGD DNEL devono essere prese in considerazione.

Valutazione aggregata del rischio

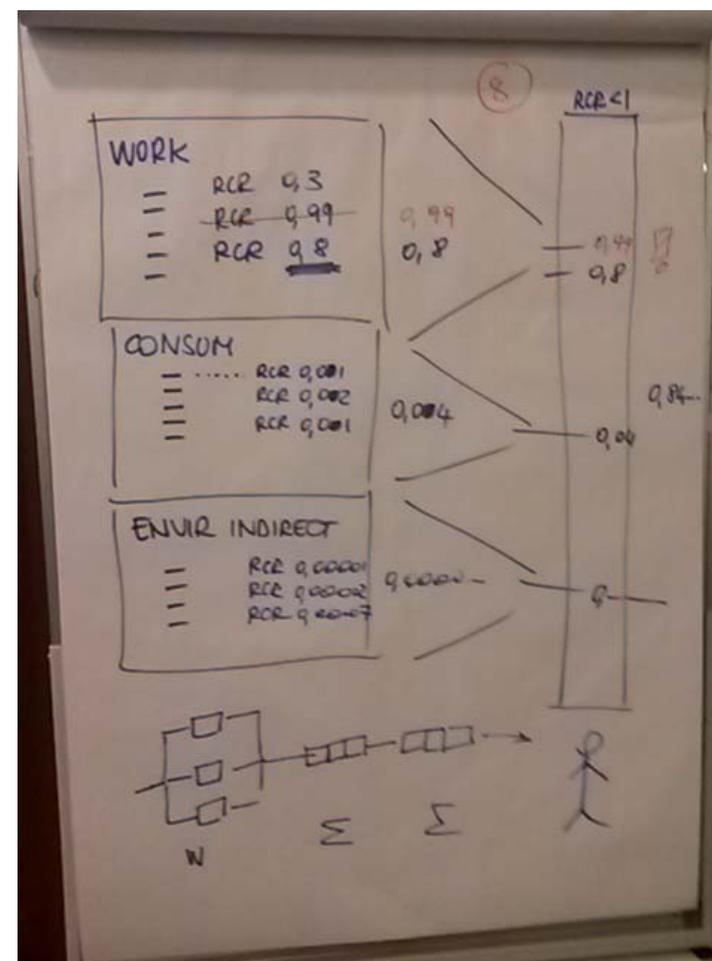
- l'uomo, valutato nella sua centralità, risente del contributo delle diverse fonti di esposizione
 - ✓ esposizione occupazionale
 - ✓ esposizione in qualità di consumatore
 - ✓ esposizione indiretta attraverso le matrici ambientali

- esposizione / DN(M)EL = RCR
 - ✓ per singolo scenario
 - ✓ cumulativo



Valutazione aggregata del rischio

- l'effettiva tutela è assicurata solo dal riscontro di valori di RCR inferiori a 1 in sede di valutazione aggregata del rischio, nella quale si sommano gli RCR ottenuti per ogni singola caratterizzazione effettuata
- solo qualora il valore di **RCR cumulativo** sia inferiore a 1 il rischio derivante dalla fabbricazione e dall'uso di una determinata sostanza potrà considerarsi controllato



Attenzione agli errori!

EC number:
233-402-1

Cobalt dinitrate

CAS number:
10141-05-6

Exposure pattern	Route	Descriptor	DNEL / DMEL	(Corrected) Dose descriptor *)	Most sensitive endpoint	Justification
						dermal exposure, because absorption can be regarded as negligible.
Long-term - systemic effects	Inhalation					Not derived, since the available data are considered insufficient for a quantitative hazard assessment. However, systemic effects were identified in a study with prolonged exposure. Therefore the registrant recognised the need for further testing and a testing proposal is issued in the dossier for a relevant read-across substance.
Long-term - local effects	Dermal					No DNEL derived, because the substance is classified as corrosive to the skin with no dose-response relationship available – a qualitative approach is required according to ECHA guidance R.8-Dose concentration response regarding human health.
Long-term - local effects	Inhalation	DNEL (Derived No Effect Level)	124.2 µg/m ³	NOAEC:	repeated dose toxicity	DNEL derived based on human data

*) The (corrected) dose descriptor starting points have been automatically calculated by multiplying the values of the fields "D(N)MEL" and "Assessment factor" provided in the Endpoint summary of IUCLID section 7. Toxicological information. It reflects the value after any corrections, e.g. route-to-route extrapolation. See column "Justification" for the rationale behind such modifications and the use of assessment factors.

During the hazard assessment DNELs -chronic inhalation for local effects were derived for the endpoint repeated dose toxicity (reported in the table above) and carcinogenicity (DNEL derived based on chronic inhalation study in rats = 187.8 µg/m³). As laid down in Section 1.1.4, Annex I of Regulation (EC) 1907/2006, the effect which gives rise to the highest concern shall be used, thus the lowest identified DNEL for the same exposure duration and target organ will be used for the risk assessment. Thus, the DNEL(chronic inhalation, local) for the endpoint repeated dose toxicity will be used for the risk assessment of workers.

Further information on the methodology for the DNEL derivation is given in the respective reports, attached to the endpoint summary in section 7 of the IUCLID.

Attenzione agli errori!

Exposure scenario addendum

22 October 2010

4. Guidance to DU to evaluate whether he works inside the boundaries set by the ES

Occupational exposure

The DU works inside the boundaries set by the ES if either the proposed risk management measures as described above are met or the downstream user can demonstrate on his own that his operational conditions and implemented risk management measures are adequate. This has to be done by showing that they limit the inhalation exposure (as cobalt dinitrate) to a level below the DNEL (given that the processes and activities in question are covered by the PROCs listed above) as given below. If measured data are not available, the DU may make use of an appropriate scaling tool such as MEASE (www.ebrc.de/mease.html) to estimate the associated exposure.

DNEL_{inhalation}: 124 µg/m³ (as cobalt dinitrate)

Important note: because of acute local (corrosive) effects of cobalt dinitrate, exposure duration should not be used as a risk management measure when assessing exposure using MEASE.

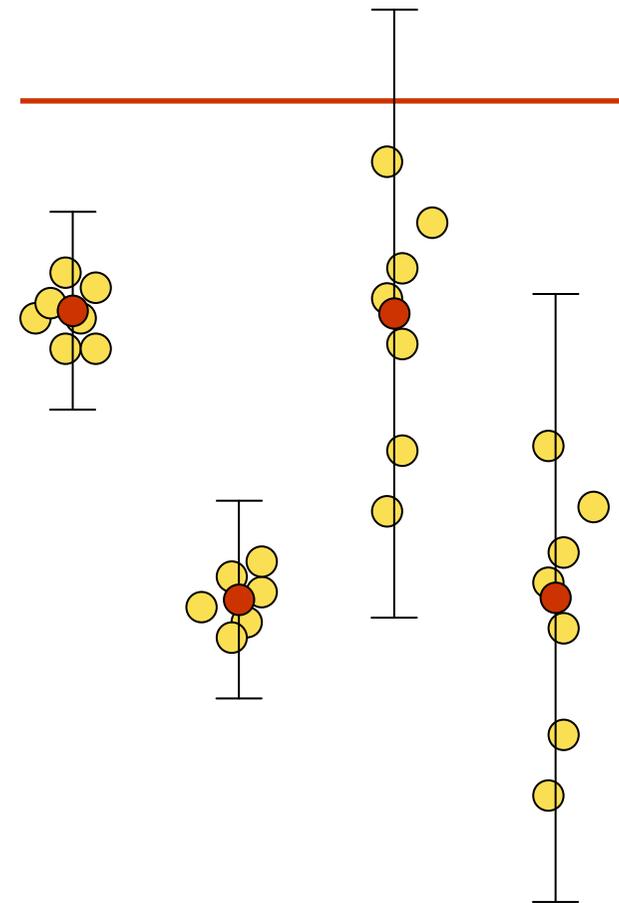
Environmental emissions

Please refer to the environmental exposure scenario in the subchapter below.

... ma il TLV TWA è 20 µg/m³

Attenzione alle abitudini!

- esposizione vs. limiti di esposizione professionale
- esposizione “accettabile”
 - ✓ al di sotto del limite
 - ✓ al 10% del limite
- probabilità di superamento del limite
 - ✓ dispersione dei dati
 - ✓ distanza dei dati misurati dal limite



Sensitivity analysis

- sostanza con dose soglia (health-based approach)

Tabella 3. Valori di OEL stimati con differenti metodi di calcolo.

Metodo di calcolo	OEL della sostanza ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
- derivazione da LOAEL - ICH	25
- derivazione da NOAEL - ICH	25
- derivazione da dose terapeutica	20
- derivazione da LOAEL - EPA	3.5
- derivazione da NOAEL - EPA	1.75
- derivazione mediante <i>banding approach</i>	1 - 10

- sostanza senza dose soglia (risk-based approach)

Tabella 1. Valori di OEL stimati con differenti metodi di calcolo.

Metodo di calcolo	OEL della sostanza ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
- Dutch Expert Committee on Occupational Standards	0.12
- derivazione da T25 mediante il <u>“linearised approach”</u>	0.34
- derivazione da T25 mediante il <u>“large assessment approach”</u>	2.73
- derivazione mediante <u><i>banding approach</i></u>	1 - 10

Considerazioni conclusive

- la definizione del limite di esposizione occupazionale condiziona
 - ✓ metodiche di campionamento
 - ✓ metodiche analitiche
 - ✓ interpretazione dei risultati

 - ✓ scelte strategiche delle caratteristiche degli impianti

 - ✓ impatto sanitario
 - ✓ impatto economico

