

# **Gli effetti combinati sulla salute umana: approccio valutativo attuale**

**Raffaella Cresti e Leonello Attias**

**CENTRO NAZIONALE SOSTANZE CHIMICHE,  
PRODOTTI COSMETICI E PROTEZIONE DEL CONSUMATORE**

**Istituto Superiore di Sanità**

**VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COMBINATI DELLE MISCELE DI SOSTANZE CHIMICHE**

*Digital Workshop*

25 giugno 2020

# Sostanze chimiche ed effetti combinati: introduzione

*L'uomo e l'ambiente sono esposti ad una molteplicità di sostanze chimiche. Pertanto, cresce la preoccupazione rispetto ai potenziali effetti avversi dovuti alle interazioni tra le sostanze presenti all'interno di miscele.*

- ▶ Durante la vita siamo esposti a una varietà di sostanze chimiche contenute in...
  - ❖ cibo, acqua, farmaci, aria;
  - ❖ cosmetici; detergenti; disinfettanti; etc.;
  - ❖ articoli trattati (manufatti; abbigliamento; etc.);
  - ❖ tanti altri prodotti di consumo.

Gli attuali approcci normativi alla valutazione delle sostanze chimiche si basano generalmente sulla valutazione di **singole sostanze chimiche**, mentre nell'ambiente gli organismi viventi sono esposti ad un cocktail di sostanze chimiche

**Effetti combinati delle sostanze chimiche devono essere affrontati in modo sistematico**



# Ambito regolatorio

*Consiglio dei Ministri dell'Ambiente EU*  
*"Conclusions on the combination effects of chemicals"*  
*22 dicembre 2009*

Commissione EU

Workshop EU

*State of the Art Report on Mixture Toxicity*  
*(2009)*

SCHER/SCCS/  
SCENIHR

*Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*  
*(2012)*

Commissione EU

*Effetti combinati delle sostanze chimiche - Miscele chimiche*  
*(2012)*



# Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures (2012)

Legislazione EU si basa sulla valutazione del rischio associato alla singola sostanza chimica

Mancanza di una metodologia concordata per la valutazione dei rischi dovuti alle interazioni tra le sostanze presenti all'interno di miscele



Directorate-General for  
Health & Consumers

## Conclusioni

1. Sostanze possono agire insieme influenzando la tossicità complessiva
2. Tre possibili modalità di azione delle sostanze nella miscela:
  - a. meccanismo di azione simile;
  - b. meccanismo di azione indipendente

**-- le singole sostanze presenti nella miscela non influiscono sulla tossicità delle altre --**

  - c. Interazione (sinergismo e antagonismo)
3. Necessità di stabilire dei criteri di screening per identificare le miscele potenzialmente preoccupanti (le possibili combinazioni di sostanze sono infinite!)
4. Mancanza di informazioni su esposizione e conoscenza dei meccanismi di azione solo per un limitato numero di sostanze nelle miscele (mancanza di una banca dati)
5. In **assenza di informazioni sul meccanismo di azione**, va applicato il metodo dell'additività della dose/concentrazione. Individuazione di possibili interazioni è affidata ad un *expert judgement*
6. Processo iterativo che implica graduali considerazioni inerenti sia gli effetti che l'esposizione attraverso un incremento dei dati richiesti (Approccio case-by-case)

SCHER

Scientific Committee  
on Health and  
Environmental Risks

22 novembre 2011

SCCS

Scientific Committee on  
Consumer Safety

30 novembre 2011

SCENIHR

Scientific Committee on  
Emerging  
and Newly Identified Health  
Risk

14 dicembre 2011

# Effetti combinati: quali?

Gli effetti combinati delle sostanze chimiche si verificano in **tre diverse situazioni**:

1. Il prodotto è una **miscela di sostanze** chimiche differenti: esposizione a tutte le sostanze contemporaneamente
2. Esposizione a una singola sostanza chimica proveniente da **diverse fonti** con un incremento nel tempo
3. **Diverse sostanze** chimiche provenienti da **diverse fonti** rilasciate in tempi e luoghi diversi. In alcuni casi l'esposizione a diverse sostanze chimiche può portare a effetti più gravi rispetto all'esposizione alle singole sostanze chimiche

# Regolamento REACH

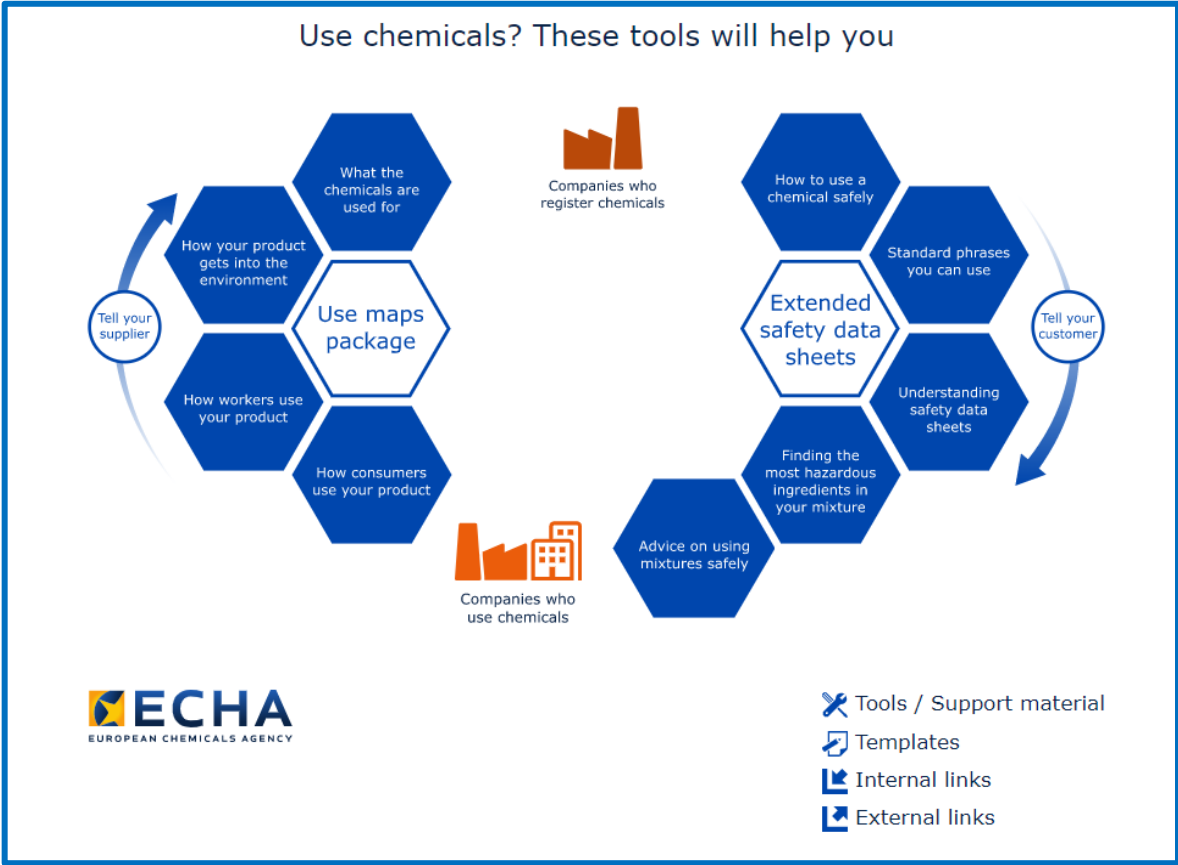
Nel REACH, non vi è alcun obbligo esplicito per il produttore di miscele di valutare il **rischio combinato** delle singole sostanze nella miscela, ovvero i rischi associati all'esposizione simultanea a sostanze che possono causare effetti additivi.

Tuttavia, potrebbero esserci situazioni in cui il formulatore deve tenere conto **dell'additività** al fine di elaborare una comunicazione adeguata sui controlli dell'esposizione per la SDS della miscela.

In tal caso, è possibile effettuare più valutazioni parallele e multiple dell'esposizione per le singole sostanze, dimostrando il controllo del rischio mediante un **rapporto di caratterizzazione del rischio combinato** (laddove non è possibile escludere una stessa modalità di azione).

$$R1+R2+R3+R4+R5 = R$$

# Comunicazione nella catena di approvvigionamento



# Comunicazione a monte

**Mappe degli usi (MU):** sono state sviluppate per fornire informazioni ai dichiaranti in merito agli usi e alle condizioni d'uso

Raccolta armonizzata e strutturata di **informazioni su usi** e **condizioni d'uso** delle sostanze chimiche prodotte da organizzazioni di settore degli utilizzatori a valle

Migliorano la qualità delle informazioni comunicate lungo la catena di approvvigionamento nonché l'efficienza del processo di comunicazione

- ▶ Consentono ai **dichiaranti** di effettuare le valutazioni della sicurezza chimica (CSA) e di sviluppare gli scenari di esposizione (ES) per condizioni realistiche e rappresentative
- ▶ Consentono agli **utilizzatori a valle** di disporre di ES realistici utili per le comunicazioni inviate dai fornitori sulla base delle MU e di avere informazioni armonizzate e coerenti per elaborare ES da trasmettere ai fornitori; di avere una maggiore probabilità che i dichiaranti includano gli usi nelle proprie registrazioni





# Comunicazione a valle

**Scenario d'esposizione:** fornisce informazioni su come controllare l'esposizione alle sostanze pericolose durante l'uso (RMMs/OCs)

I fornitori di miscele pericolose devono **identificare** e **comunicare** le **informazioni** pertinenti a partire dagli scenari d'esposizione

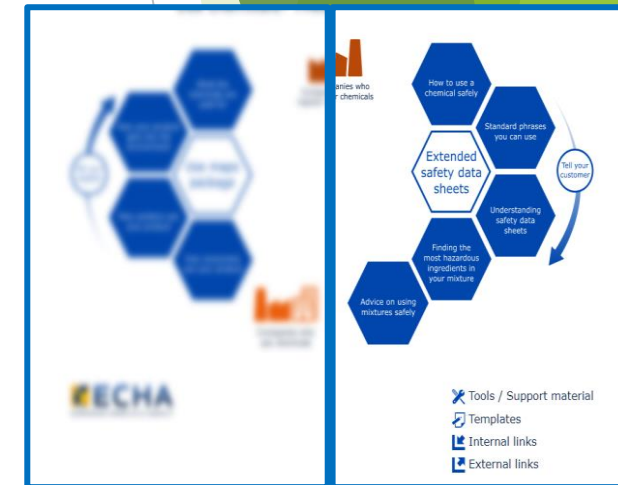
## Identificare le informazioni

1. **SUMI («Informazioni sull'uso sicuro delle miscele»):** organizzazioni di settore identificano le misure di gestione dei rischi per prodotti e usi specifici del settore stesso. I SUMI contengono informazioni sull'uso sicuro delle miscele utilizzando un formato concordato. Il formulatore seleziona le appropriate informazioni sull'uso sicuro delle miscele per il proprio prodotto e verifica che siano coerenti con gli ES ricevuti dai propri fornitori.
2. **LCID («Metodologia di identificazione dei componenti principali»):** il formulatore non dispone di adeguate informazioni sull'uso sicuro delle miscele, per cui identifica i componenti principali in una miscela e deriva le informazioni sull'uso sicuro per l'intera miscela dalle RMMs per i componenti principali.

## Comunicare le informazioni

### Schede di dati di sicurezza

- ❖ Testo integrato (sez. 8)
- ❖ Allegato il SUMI
- ❖ Allegato con gli ESs delle singole sostanze

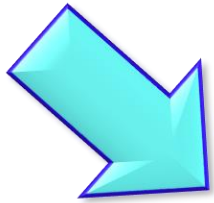


# Regolamento Biocidi

**ALLEGATO VI:** [...] I risultati derivanti dal confronto dell'esposizione con i valori di riferimento appropriati per ciascuno dei principi attivi e per **qualsiasi sostanza che desta preoccupazione** sono combinati per ottenere una valutazione del rischio complessivo del biocida [...]"

Il BPR richiede che venga eseguita una valutazione del rischio per tutti i principi attivi e le **sostanze che destano preoccupazione** in un prodotto biocida

**Art. 3(f): "sostanza che desta preoccupazione"** (Substance of Concern; SoC)  
qualsiasi sostanza, diversa dal principio attivo, che possiede un'intrinseca capacità di provocare effetti negativi [...] sull'uomo [...], sugli animali o sull'ambiente e che è contenuta o prodotta in un biocida in concentrazione sufficiente a costituire un rischio di tale effetto



3 criteri per identificare una SoC...

1

sostanza classificata contribuisce alla classificazione del prodotto ai sensi della Direttiva 1999/45/CE

2

sostanza classificata contribuisce alla classificazione del prodotto ai sensi del Regolamento (CE) N. 1272/2008 (CLP)

3

sostanza POP ai sensi del Regolamento (CE) 850/2004  
PBT/vPvB ai sensi Regolamento REACH



Valutazione dei rischi  
quali-/quantitativa  
**"Banding evaluation scheme"**

# La linea guida BPR prescrive ...

## Annex A: Substances of Concern - Proposed Human Health (Toxicology) Assessment Scheme for Authorisation of Biocidal Products

→ “*other grounds for concern*” → → 5 criteri aggiuntivi

**2° criterio aggiuntivo:** SoC nel prodotto biocida è una sostanza biocida, valutata ai sensi BPR per una tipologia di prodotto diversa da quella in esame (*i.e.*, non è il principio attivo) ed è presente alla concentrazione  $\geq 0.1\%$

Se il criterio viene soddisfatto è richiesta una valutazione del rischio combinato quantitativa!!!

Razionale

Valutazione del rischio combinato SoC classificate per uno stesso *endpoint* → possono agire in modo additivo con altre SoC e/o principi attivi

A causa della scarsa esperienza nell'applicazione di tale metodologia, al momento tale valutazione si applica solo ai principi attivi e alle SoC (criterio 2) presenti all'interno di un prodotto per i quali sono disponibili valori tossicologici di riferimento *peer-reviewed* BPR.



## Guidance on BPR - “Risk Characterisation for combined exposures”

1

Esposizione combinata a più sostanze derivanti da una stessa fonte di rilascio e/o uso

2

Esposizione combinata a più sostanze derivanti da diverse fonti di rilascio e/o usi

3

Esposizione aggregata: esposizione a una singola sostanza da diverse fonti di rilascio e/o usi

- ❖ Effetti sistemici
- ❖ Dati tossicologici per i singoli componenti della miscela (peer-reviewed BPR)
- ❖ Background scientifico: “Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures (2012)”
- ❖ Approccio iterativo (“*tiered approach*”)

# Approccio valutativo

Effetti vengono considerati di  
default concentrazione-  
o dose-additivi

Tier 1

Valutazione del rischio per ciascuna sostanza nella miscela  
 $\text{Hazard Quotient (HQ)} = \text{Internal Exposure} / \text{AEL}$

Tier 2

Valutazione dell'esposizione combinata alla miscela per additività della concentrazione/dose  
 $\text{Hazard Index (HI)} = \sum \text{HQ}_{a.s.}$

Tier 3

Conferma o confuta assunzione iniziale “additività della concentrazione/dose” nella miscela

Tier 3A

Valutazione dell'esposizione combinata raggruppando le sostanze che hanno lo stesso organismo target / meccanismo di azione (*non-refined* AEL per ogni sostanza)  
 $\text{Approx. HI}_{to} = \sum \text{HQ}_{to}$

Tier 3B

Valutazione dell'esposizione combinata con AEL specifici per organismo target / meccanismo di azione (per ogni sostanza AEL *specific* per t.o/m.a.)  
 $\text{adjusted HI}_{to} = \sum \text{HQ}_{a.s.-to}$

Tier 3C

Valutazione dell'esposizione combinata considerando il meccanismo di azione  
Meccanismo di azione viene utilizzato per affinare  $\text{HI}_{(to)}$

# Normativa EU Chemicals & Rischio combinato

## REACH

- ❖ Nessun obbligo esplicito di valutare il rischio combinato delle singole sostanze nella miscela (effetti additivi)
  - ❖ **Formulatore** potrebbe tenere conto dell'**additività** al fine di elaborare una comunicazione adeguata sui controlli dell'esposizione (**SDS della miscela**)
- E' possibile effettuare più valutazioni dell'esposizione parallele per le singole sostanze, dimostrando il controllo del rischio mediante un **rapporto di caratterizzazione del rischio combinato**

## Biocidi

- ❖ **Art. 3(f):** “sostanza che desta preoccupazione” (Substance of Concern; SoC) qualsiasi sostanza, diversa dal principio attivo, che possiede un'intrinseca capacità di provocare effetti negativi [...] sull'uomo [...], sugli animali o sull'ambiente e che è contenuta o prodotta in un biocida in concentrazione sufficiente a costituire un rischio di tale effetto”
- ❖ **Art. 3(f) → 3 criteri per l'identificazione di SoC**
- ❖ **ALLEGATO VI** “I risultati derivanti dal confronto dell'esposizione con i valori di riferimento appropriati per ciascuno dei principi attivi e per qualsiasi sostanza che desta preoccupazione sono combinati per ottenere una valutazione del rischio complessivo del biocida”

**Grazie per l'attenzione**

[leonello.attias@iss.it](mailto:leonello.attias@iss.it)  
[raffaella.cresti@iss.it](mailto:raffaella.cresti@iss.it)