

ALLEGATO B - CONSIDERAZIONI SULLA SCELTA DEL DATO TOSSICOLOGICO E DELLO STATO FISICO PER LA VIA DI ESPOSIZIONE INALATORIA

Sommario

Premessa	2
1.Considerazione sullo stato fisico su cui è stato effettuato lo studio per la tossicità inalatoria	3
1.1 Stato fisico (vapori, polveri, nebbie) con cui è stato effettuato lo studio tossicologico	3
1.2 Stato fisico (vapori, polveri, nebbie) da considerare per la classificazione della miscela	4
2. Estrapolazione di valori di LC ₅₀ con tempi diversi di esposizione ed estrapolazioni da diverse vie di esposizione	5
2.1 Estrapolazione da vie diverse di esposizione	6
2.2 Evidenza proveniente da studi sull'esposizione umana	7
2.3 Evidenza proveniente da altri test di tossicità.....	8
2.4 Uso della (Q)SAR.....	8
3.Approfondimenti termodinamici	8
4.Scelta dello stato fisico per la classificazione CLP della via inalatoria per i bagni galvanici.....	14

Premessa

Nella linea guida si è scelto di utilizzare per i calcoli della tossicità della miscela il valore di conversione in stima puntuale della tossicità acuta (cATpEs) per avere un valore di riferimento comune, ricavabile da tutti nello stesso modo e con cui confrontarsi. La classificazione risultante della miscela sarà quella più cautelativa, infatti osservando i valori di cATpEs nella tabella 3.1.2 del Regolamento CLP, sono molto prossimi al limite inferiore dell'intervallo per la categoria di tossicità a cui appartiene.

Chi vorrà usare valori diversi dovrà dimostrarne l'adeguatezza. Il motivo è che non è semplice avere le informazioni disponibili per valutare il corretto valore da scegliere come ATE/STA, il singolo valore (LC_{50}) presente nella Scheda di dati di Sicurezza non è sufficiente, perché molto spesso non si dispone di tutte le informazioni per la sua corretta valutazione (vedi Klimisch Score, ma non solo).

La specie animale raccomandata per la valutazione della tossicità acuta per via orale o per inalazione è il ratto; per la tossicità acuta per via cutanea, il ratto o il coniglio. Se esistono dati sperimentali sulla tossicità acuta riferiti a più specie animali, per la scelta del valore DL_{50} più appropriato tra i risultati di prove valide e correttamente eseguite si ricorre al giudizio scientifico (CLP 3.1.2.2.1.).

I dati di DL_{50}/CL_{50} sono prioritari per la stima della tossicità acuta, ma deve essere valutata la loro propria attendibilità, se sono presenti come armonizzati nell'allegato VI del CLP è perché sono stati valutati, anche in confronto a diversi studi. Purtroppo, se si entra nel dettaglio si osserva, come anche sottolineato da valutazioni di ECHA, che esistono studi fatti su sostanze diverse, e non si valutano il grado di impurezze o la forma chimica (isomero, miscela di isomeri), studi vecchi, con protocolli non adeguati all'aggiornamento scientifico. Il dato tossicologico/ecotossicologico risulta essere uno degli elementi delicati in caso di situazioni in cui valori diversi possono portare a classificazioni diverse. Una valutazione del dato deve essere effettuata. Non si può accettarlo in maniera acritica. Basarsi sul Klimisch score riportato nel dossier non è sufficiente, perché non è stato attribuito da ECHA, ma dal registrante. Si osserva inoltre, che nelle SDS si possono ritrovare valori di DL_{50}/CL_{50} non corrispondenti alle classificazioni CLP delle sostanze, per cui se vengono utilizzati tali valori senza una vera valutazione

Dal punto di vista tossicologico non ha senso parlare di valore puntuale, ma di un intervallo o ordine di grandezza della dose che prova un effetto. Nel caso di classificazione di miscele di sostanze, visto che applicando i criteri CLP è necessario utilizzare una formula in cui vengono inseriti dei valori puntuali, il cui risultato deve cadere in un intervallo di valori per l'attribuzione della categoria di tossicità per ogni via di esposizione, in certe situazioni può portare a classificazione diverse delle miscele, a parità di concentrazione delle sostanze, ma con valori di DL_{50}/CL_{50} diversi utilizzati, modificando di conseguenza in maniera significativa i vari adempimenti normativi per la direttiva Seveso e per la valutazione del rischio chimico.

I dati riportati nei dossier di registrazione ECHA non sono sempre attendibili e coerenti come anche evidenziato in un rapporto dell'agenzia federale per l'ambiente tedesco (German Environment Agency (UBA)) e dell'ente di valutazione del rischio tedesco (German Federal Institute for Risk Assessment (BfR)) (ECHA/NR/18/56 del 17.10.18). Spesso è necessario anche per questo motivo ricorrere al giudizio di esperti. Se si è in grado di fornire l'evidenza oggettiva della valutazione effettuata secondo i criteri previsti dalla *Guidance on the application of the CLP criteria 5.0 July 2017*, il valore di ATE/STA, derivato da uno studio tossicologico scelto, diverso dal cATpEs è accettabile e rispondente ai criteri CLP per la classificazione delle

miscele. Per queste ragioni dal 2017 (10° ATP) nella tabella 3 dell'Allegato VI del CLP, dove sono riportate le classificazioni armonizzate sono inclusi nella colonna dei limiti specifici e dei fattori M i valori armonizzati di ATE/STA da utilizzare per le classificazioni delle miscele. Se esiste un'ATE/STA armonizzata si deve utilizzare tale valore.

1. Considerazione sullo stato fisico su cui è stato effettuato lo studio per la tossicità inalatoria

Tre sono gli aspetti rilevanti per la corretta classificazione per la via inalatoria:

1. Stato fisico:

- stato fisico con cui si è determinato il valore LC_{50} nello studio sperimentale (gas, vapore, nebbia, polveri);
- stato fisico prevedibile nell'uso normale (gas, vapore, nebbia, polveri)

2. Unità di misura utilizzata:

- mg/l/4h;
- ppmv

3. Dimensione granulometrica

- per polveri e nebbie MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) di 1-4 μm . Risultati di studi in cui sono state testate sostanze con un MMAD > 4 μm non possono generalmente essere utilizzati ai fini della classificazione (Allegato I CLP 3.1.2.3.2 e OECD 403)

1.1 Stato fisico (vapori, polveri, nebbie) con cui è stato effettuato lo studio tossicologico

Il dato tossicologico LC_{50} determinato sperimentalmente deve riportare anche lo stato fisico a cui è stato determinato. Questo problema in particolare si pone per le sostanze solide che a temperatura ambiente hanno una tensione di vapore pari a 0 mmHg, e non sublimano. Per queste sostanze lo studio viene effettuato utilizzando polveri o creando artificialmente aerosol.

La differenziazione tra vapore e nebbie sarà effettuata sulla base della concentrazione di vapore saturo (SVC) per una sostanza volatile, che può essere stimata come segue:

- $*SVC^1 [mg/L] = 0,0412 \times PM \times \text{tensione di vapore (tensione di vapore in hPa a } 20^\circ C)$. La conversione da mg/L a ppm assumendo una pressione ambiente di 1 atm = 101,3 kPa e 25 °C è: $ppm = 24,450 \times mg/L \times 1/PM$.

Una CL_{50} molto al di sotto della SVC sarà considerato per la classificazione in base ai criteri per i vapori; mentre una CL_{50} vicina o superiore alla SVC sarà considerata per la classificazione in base ai criteri per le nebbie (vedi anche OCSE Guidance Document 39).

Nel caso del triossido di cromo la tensione di vapore del CrO_3 a 20 °C è 0 hPa (ECHA Dossier) per cui SVC=0. Supponendo una CL_{50} di 0,104 mg/m³ avremo:

0,104 mg/L > SVC > 0. Naturalmente è necessario confrontare il valore di LC_{50} nella categoria polveri/nebbie (aerosols) $0,05 < \text{categoria } 2 \leq 0,5 \text{ mg/L}$.

Questo permette di classificare il CrO_3 come **Acute Tox. 2 H330**.

¹ pag.241 della ECHA Guidance on the application of the CLP criteria 5.0 July 2017

Nota

Il valore è espresso in mg/L per il Na_2CrO_4 , se volessimo esprimerlo come CrO_3 , con il fattore di conversione stechiometrico avremo:

Peso Molecolare di Na_2CrO_4 = 161,97 g/mol Peso Molecolare di CrO_3 = 99,99 g/mol;

Fattore Stechiometrico = $\text{PM Na}_2\text{CrO}_4 / \text{PM CrO}_3 = 161,97 / 99,99 = 1,620$;

per cui $\rightarrow 0,104 / 1,620 = 0,06$ mg/L, quindi valore quasi identico alla cATpEs di 0,05 mg/L

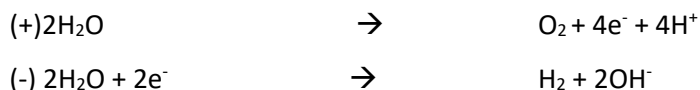
1.2 Stato fisico (vapori, polveri, nebbie) da considerare per la classificazione della miscela

Come riportato nell'art. 9(5) del CLP:

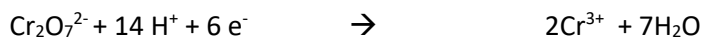
“Nel valutare le informazioni disponibili ai fini della classificazione, i fabbricanti, gli importatori e gli utilizzatori a valle considerano le forme o gli stati fisici in cui la sostanza o miscela è immessa sul mercato e in cui si può ragionevolmente prevedere che sarà utilizzata.”

Lo stato fisico da considerare per la classificazione della miscela per la via di esposizione inalatoria deve essere quello prevedibile, nelle normali condizioni di utilizzo. In genere, per una soluzione liquida, si forma a seconda della temperatura di utilizzo un equilibrio fase liquido/vapore, per cui si considera lo stato di vapore per la classificazione A meno che esistano le condizioni per la formazione di nebbia. In particolare, come indicato nella nota d) alla Tabella 3.1.1, *“la formazione di nebbia risulta da una condensazione di vapori soprasaturi o da una asportazione fisica di liquidi. La dimensione delle particelle di polvere o di nebbia varia generalmente da meno di 1 μm a circa 100 μm ”*.

Nei bagni galvanici, per effetto del passaggio della corrente attraverso la soluzione, l'acqua si dissocia in idrogeno al catodo e ossigeno all'anodo:



Nel caso di bagni al cromo, la reazione di sviluppo di idrogeno è per la deposizione una reazione passiva, ma potrebbe anche partecipare alla riduzione chimica del cromo (VI) a cromo (III) mediante reazione puramente chimica in combinazione con quella elettrolitica.



Sembra, infatti, che la presenza di cromo trivalente sia necessaria per la riduzione elettrochimica a cromo metallo. L'idrogeno se sviluppato in elevate quantità può dare origine ad aerosol contenenti la soluzione elettrolitica, ma viene anche assorbito dal cromo depositato sotto forma di idruri. L'ossigeno può a sua volta essere assorbito come cromato, nel cromo.

Con la diminuzione delle temperature e la densità di corrente aumenta questo assorbimento nei bagni di cromatura. L'assorbimento dell'ossigeno è 6/7 volte superiore a quello dell'idrogeno. Lo sviluppo di questi gas rende la deposizione spugnosa e influenza negativamente il prodotto finale, creando cricche e minore resistenza alla corrosione. Lo sviluppo deve essere perciò tenuto sotto controllo, con le condizioni operative (densità di corrente, composizione dei bagni, temperatura).

Nel caso dei bagni galvanici, lo sviluppo di nebbie è prevenuto, utilizzando delle sostanze che ne impediscono la formazione utilizzando condizioni operative che impediscono un notevole sviluppo di H_2 . Inoltre, l'aggiunta

di tensioattivi diminuisce la viscosità e questo riduce la possibilità di formazione di nebbie. Questi tensioattivi devono resistere all'ossidazione della soluzione e appartengono alle famiglie dei fluorurati.

Durante la lavorazione queste sostanze generano una schiuma che evita gli schizzi e la fuga dei gas, rallentando la loro emissione e favoriscono la loro espulsione mediante i collettori di aspirazione che si trovano sul bordo vasca. È ragionevole prevedere che, nelle normali condizioni operative, le nebbie non si formano, come d'altronde rilevato nelle visite ispettive.

Se invece la presenza fosse costante nelle normali condizioni operative, la classificazione per la via di esposizione inalatoria dovrebbe tenerne conto. In questo caso, bisognerebbe anche considerare il MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter) di 1-4 micron (che permette la deposizione delle particelle inalate in tutti i comparti dell'apparato respiratorio del ratto e corrisponde a una dose massima di circa 2 mg/L), valori superiori a MMAD > 4 micron non devono, in generale, essere considerati a scopo di classificazione, tuttavia il giudizio di esperti è necessario nei casi in cui ci siano indicazioni di tossicità elevata [CLP Allegato I, punto 3.1.2.3.2. e Guida ECHA alla classificazione, pg 242 (ECHA, 2017)].

I dati di tossicità spesso si ritrovano per le sostanze solide, con protocolli sperimentali dove le sostanze sono nello stato fisico di polveri, con cui viene creato un aerosol con aria. Eventuali schizzi di soluzioni, vapori, o nebbie delle miscele galvaniche hanno caratteristiche acide e/o basiche, pertanto, va evitato sia il contatto con la pelle, che l'inalazione. Questo aspetto deve essere considerato nelle fasi anche di miscelazione e per tutte le lavorazioni, utilizzando adeguati DPI.

Bisogna inoltre considerare che se una sostanza solida in soluzione, a temperatura ambiente, non sublima e quindi non è presente nella fase vapore, la sostanza può essere tralasciata nei calcoli (vedi esempio n. 12b pag. 268 *Guidance on the application of the CLP criteria* 5.0 July 2017). Se invece la sostanza è stata classificata in uno stato fisico diverso da quello previsto nelle normali condizioni di utilizzo, deve essere convertito a giudizio di esperto il valore ATE dello stato fisico, previsto nelle condizioni di utilizzo (es. n.12a pag.267). **Come indicato nell'esempio 3.1.3.3.4. Special case for acute inhalation toxicity , della stessa linea guida ECHA, nel caso di una miscela con sostanze con dati di tossicità determinati in diversi stati fisici (vapori, gas, polveri e nebbie), il valore di cATpEs), deve essere utilizzato per il calcolo del ATE_{mix} sebbene sia disponibile un valore di ATE affidabile (es. n.13 pag.269).**

2. Estrapolazione di valori di LC₅₀ con tempi diversi di esposizione ed estrapolazioni da diverse vie di esposizione

Le unità di tossicità per inalazione dipendono dal tipo di materia inalata. Per le polveri e le nebbie sono espresse in mg/l e per i gas in ppm in volume. Tenendo conto delle difficoltà delle prove con i vapori, che sono talvolta miscele di fasi liquide e gassose, l'unità utilizzata è il mg/l. Tuttavia, per i vapori prossimi allo stato gassoso, la classificazione è basata sui ppm in volume (Rif. CLP, Allegato I, Punto 3.1.2.3.1).

I criteri di classificazione per la tossicità inalatoria acuta si riferiscono a un periodo di esposizione sperimentale di 4 ore. Se non sono disponibili dati per un periodo di 4 ore, laddove sono stati ottenuti valori di LC₅₀ in studi che impiegano durate di esposizione più brevi o superiori alle 4 ore (ad esempio periodi da 0,5 a 8 ore), l'extrapolazione a un periodo di esposizione di 4 ore può essere ottenuta usando la legge di Haber ($C \cdot t = k$) per un confronto diretto con i criteri. Tuttavia, esistono dei limiti alla validità di tali estrapolazioni e si raccomanda di non usare l'approccio della legge di Haber, per determinare la LC₅₀ ai fini della classificazione, per esposizioni sperimentali di durata inferiore a 30 minuti o superiore a 8 ore. La formula può essere raffinata in ($C^n \cdot t = k$) dove il valore di n, che è specifico per le singole sostanze, deve essere scelto usando il giudizio degli esperti.

Se in letteratura non è disponibile un valore appropriato di n , questo a volte può essere derivato dai dati di mortalità disponibili usando i probit (cioè le funzioni di distribuzione cumulativa inversa associate alla distribuzione normale standard). In alternativa, si raccomandano alcuni valori predefiniti (ECHA Guidance on IR&CSA, Sezione R.7.4.4.1).

È necessario prestare particolare attenzione quando si utilizza la legge di Haber per valutare i dati sull'inalazione di sostanze corrosive o attive localmente. In tutti i casi, la legge di Haber deve essere utilizzata solo in combinazione con il giudizio degli esperti. La *Guidance on the application of the CLP criteria 5.0 July 2017* sottolinea che le affermazioni contenute nella *Guidance on IR&CSA*, Sezione R.7.4.4.1, in merito alla legge di Haber non sono coerenti con quelle del CLP. Tuttavia, per la classificazione deve essere utilizzato l'approccio del CLP.

2.1 Estrapolazione da vie diverse di esposizione

L'estrapolazione da via a via è definita come la previsione della quantità totale di una sostanza somministrata per una via che produrrebbe la stessa risposta tossica sistemica ottenuta con una data quantità di una sostanza somministrata per un'altra via. Pertanto, l'estrapolazione da via a via è applicabile solo per la valutazione degli effetti sistemici. Non è appropriata per valutare gli effetti locali diretti. Questa estrapolazione è possibile se sono soddisfatte alcune condizioni, che avvalorano l'ipotesi che una dose interna che provoca un effetto sistemico sul bersaglio sia correlata a una dose/concentrazione esterna; preferibilmente l'assorbimento può essere quantificato.

Pertanto, devono essere disponibili e valutate le informazioni sulle proprietà fisico-chimiche e biocinetiche per poter giungere a tale conclusione ed effettuare un'estrapolazione tra le vie. In assenza di informazioni sull'assorbimento, si deve presumere un assorbimento del 100% come caso peggiore per la via cutanea e quella inalatoria. Estrapolando dalla via orale alle altre vie, l'ipotesi di un assorbimento del 100% per la via orale non è, tuttavia, un caso peggiore.

Un assorbimento inferiore al 100% per via orale porterà ad ATE inferiori. Un altro fattore importante è rappresentato dalle vie metaboliche locali e sistemiche; in particolare si deve garantire che non si verifichi un metabolismo/degradazione della sostanza specifico della via. Se si estrapola da dati orali, si deve considerare l'influenza del metabolismo di primo passaggio nello stomaco/intestino e nel fegato, soprattutto se la sostanza viene detossificata. È improbabile che tale metabolismo di primo passaggio si verifichi in misura significativa per via cutanea o per inalazione, e quindi questo porterebbe a una sottostima della tossicità per queste vie. Pertanto, se sulla base di dati cinetici o della (Q)SAR si esclude uno specifico effetto di primo passaggio, i dati orali possono essere utilizzati a scopo di estrapolazione.

Per un'estrapolazione alla via cutanea, le informazioni sulla potenziale penetrazione cutanea possono essere ricavate dalla struttura chimica (elementi di struttura polare vs. non polare, Log Pow, peso molecolare) se non sono disponibili dati cinetici che consentano un confronto quantitativo. Quando non sono disponibili tali informazioni, si deve presumere un assorbimento cutaneo del 100%.

Ulteriori informazioni e linee guida sull'assorbimento cutaneo sono disponibili sui siti web dell'OCSE (<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/48532204.pdf>) e dell'EFSA (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2665>).

Analogamente, per un'estrapolazione alla via di inalatoria, se non sono disponibili informazioni quantitative sull'assorbimento, si dovrebbe presumere un assorbimento del 100%. La volatilità per inalazione è un fattore importante che da un lato può aumentare l'esposizione, ma dall'altro può ridurre l'assorbimento a causa di

tassi di espirazione più elevati. Occorre considerare la solubilità (in acqua e in solventi non polari) e la dimensione delle particelle, che svolge un ruolo particolarmente importante nella tossicità per inalazione.

L'extrapolazione da via a via non è sempre appropriata. Ad esempio, se esiste una differenza sostanziale nell'assorbimento tra l'assunzione per via orale e quella per inalazione (ad es. particelle scarsamente solubili, sostanze che si decompongono nel tratto gastrointestinale), o se la sostanza provoca effetti locali, la tossicità per vie diverse può essere significativamente diversa e l'extrapolazione da via a via potrebbe non essere appropriata (ECETOC TR 86, 2003).

i) Estrapolazione orale → inalazione

Se le condizioni menzionate fossero soddisfatte, un'extrapolazione dai dati orali verrebbe eseguita come segue:

Dose incorporata = concentrazione x volume respiratorio x tempo di esposizione

1 mg/kg pc = 0,0052 mg/l/4h

utilizzando un volume respiratorio di 0,20 l/min per un ratto di 250 g e un assorbimento del 100% e postulando il 100% di deposizione e assorbimento (ECHA *Guidance on IR&CSA*, Sezione R7c, Tabella R.7.12-10). Informazioni valide che indicano che il tasso di deposizione e/o assorbimento per la via extrapolata è inferiore consentirebbero una STA derivata equivalente più elevata.

ii) Estrapolazione orale → cutanea

Se sulla base di dati cinetici o SAR si può ipotizzare una elevata velocità di penetrazione e si esclude uno specifico primo effetto di primo passaggio, la tossicità orale e cutanea potrebbe essere considerata equivalente. Questo è raramente il caso.

I solidi di per sé possono avere un tasso di assorbimento molto basso, ma se diluiti in un solvente appropriato ci può essere un assorbimento apprezzabile della sostanza. Pertanto, a seconda delle proprietà cinetiche e fisico-chimiche e del tipo di miscela, si otterranno ATE variabili. Ad esempio, il butin-1,4-diolo non provoca mortalità nei ratti quando viene applicato per via cutanea come solido a 5000 mg/kg di peso corporeo, mentre quando viene somministrata una soluzione acquosa di butin-1,4-diolo, è possibile determinare una LD₅₀ cutanea di 659 e 1240 mg/kg peso corporeo rispettivamente nei ratti maschi e femmine e una DL₅₀ orale di circa 200 mg/kg peso corporeo in entrambi i sessi².

Per maggiori dettagli sull'extrapolazione tra vie di esposizione diverse, vedere la *Guidance on IR&CSA*, Sezione R.7c. 12.2.4. esempi 8 e 9 che illustrano questo approccio.

2.2 Evidenza proveniente da studi sull'esposizione umana

L'evidenza nell'uomo può essere utilizzata per derivare una STA appropriata da utilizzare nell'approccio dell'additività per le miscele (Allegato I del CLP, 3.1.3.6.1 e 3.1.3.6.2.3). Pertanto, è necessario extrapolare da dati adeguati e affidabili e tenendo conto della potenza (cioè l'entità della dose letale riportata) degli effetti sull'uomo. Quindi un'ATE equivalente può essere derivata sulla base di dati di tossicità per l'uomo validi (dose/concentrazione minima) e utilizzati direttamente nelle formule di additività (vedere la sezione 3.1.5.1.1 Esempio 1 della *Guidance on the application of the CLP criteria 5.0 July 2017*).

L'alternativa alla derivazione di un'ATE equivalente è l'attribuzione a una categoria. La categoria dovrebbe essere giustificata da dati semiquantitativi o qualitativi e una successiva derivazione di un ATE convertita

² Questo dimostra che l'effetto può essere diverso nei diversi sessi e gli studi tossicologici devono considerarlo

(cATpE) secondo l'Allegato I del CLP, tabella 3.1.2 e successivo utilizzo nella formula (cfr 3.1.5.1.2 Esempio 2 della *Guidance on the application of the CLP criteria 5.0 July 2017*). Vedere anche la Sezione 3.1.2.3.1 della *Guidance* per ulteriori dettagli.

2.3 Evidenza proveniente da altri test di tossicità

Gli studi standard di tossicità acuta dovrebbero essere la fonte primaria di informazioni per la classificazione per la tossicità acuta. Tuttavia, quando tali dati non sono disponibili o esistono solo dati provenienti da studi non affidabili, è possibile utilizzare per la classificazione per la tossicità acuta informazioni provenienti da studi condotti per altri endpoint. Ad esempio, possono essere utilizzati i dati sugli effetti precoci ottenuti con test a dosi ripetute. Questi studi di solito non forniscono un valore esatto di ATE che può essere utilizzato direttamente per la classificazione, ma possono fornire informazioni sufficienti per consentire una stima della tossicità acuta, che sarebbe sufficiente per supportare una decisione sulla classificazione.

Inoltre, si può anche concludere che la classificazione non è giustificata, ad esempio, mediante uno studio di tossicità a dose ripetuta di 28 giorni condotto con 1000 mg/kg p.c./giorno e non si osserva alcun effetto avverso (fare riferimento all'Appendice 7.4-1 della Guida R.7a). Inoltre, una sostanza che non è un tossico acuto tossica dopo una esposizione orale non è considerata un tossico acuto tossica per esposizione cutanea (vedere la Guida R.7a).

Esempio:

Informazioni disponibili: In uno studio volto a individuare il range di dosi utilizzabili per la tossicità a dose ripetuta giornaliera orale, dosi di 1000 mg/kg p.c. per 5 giorni non si sono rivelate letali né hanno causato sintomi gravi in ratti al termine del periodo di osservazione di 14 giorni. Conclusione: l'ATE è > 2000 mg/kg p.c. poiché 2 dosi successive (entro circa) 24 ore non sono letali (vedere la Sezione 3.1.2.2 di questa Guida). Quindi questo ingrediente può essere ignorato nella procedura di additività.

2.4 Uso della (Q)SAR

I valori LD₅₀/LC₅₀ previsti da un modello altamente affidabile possono essere utilizzati in base alla nota (a) dell'allegato I del CLP, tabella 3.1.1 direttamente come LD₅₀/LC₅₀=ATE nella formula di additività dell'Allegato I del CLP, 3.1.3.6.1. Se la valutazione che utilizza la (Q)SAR dà un risultato più generale si può derivare una cATpE secondo la tabella 3.1.2. Va sottolineato che questi approcci generalmente richiedono informazioni tecniche sostanziali e il giudizio di esperti per stimare in modo affidabile la tossicità acuta.

3. Approfondimenti termodinamici

Per una soluzione acquosa di un bagno galvanico, nelle normali condizioni di utilizzo, quali sono gli stati fisici presenti? Sembra una domanda banale, con una risposta scontata, ma merita un approfondimento. Abbiamo una soluzione acquosa in cui sono disciolti sali inorganici, che si riscalda a temperature di 30-60°C. I sali sono sostanze normalmente solide a temperatura ambiente che non sublimano e hanno una tensione di vapore nulla a temperatura ambiente e che di solito fondono e passano allo stato liquido a temperature molto superiori ai 100 °C (temperatura di ebollizione dell'acqua pura).

La presenza dei Sali in acqua determinerà l'effetto ebullioscopico, cioè un aumento della temperatura di ebollizione dell'acqua, secondo la seguente relazione:

$$\Delta T = K_{eb} \times b.$$

$\Delta T = T_{fin} - T_{in}$ = innalzamento della temperatura di ebollizione rispetto all'acqua pura

b = molalità del soluto in moli soluto/ kg solvente.

Si utilizza la molalità perché la molarità dipendendo dal volume varia con la temperatura. Quindi avremo un liquido in equilibrio con un vapore che si forma in quantità che dipendono dalla temperatura a cui si opera.

Il vapore che si forma ingloberà piccolissime quantità di Sali.

Si ricordano le definizioni del punto 1.0 dell'Allegato I del CLP:

Per «gas» si intende una sostanza che:

- i) a 50 °C ha una tensione di vapore (assoluta) superiore a 300 kPa; o*
- ii) è completamente gassosa a 20 °C alla tensione standard di 101,3 kPa.*

Per «liquido» si intende una sostanza o miscela che:

- i) a 50 °C, ha una tensione di vapore non superiore a 300 kPa (3 bar);*
- ii) non è completamente gassosa a 20 °C alla pressione standard di 101,3 kPa, e*
- iii) ha un punto di fusione o un punto iniziale di fusione uguale o inferiore a 20 °C alla pressione standard di 101,3 kPa.*

Per «solido» si intende una sostanza o miscela che non corrisponde alle definizioni di liquido o gas.

In chimico-fisica si introduce il concetto della temperatura critica per distinguere il vapore dal gas, definendo la temperatura critica quella temperatura al di sopra della quale non è possibile liquefare un gas indipendente dalla pressione esercitata per cui:

- Il gas è un aeriforme che si trova al di sopra della temperatura critica
- Il vapore è un aeriforme che si trova al di sotto della temperatura critica

Sostanza	Temperatura di ebollizione	Temperatura critica	Pressione critica	Stato fisico 50°C
Acqua	100 °C	374,15 °C	224,13 bar	Liquido
idrogeno	-252,76 °C	-239,9°C	12,96 bar	gas
Ossigeno	-183°C	-118,6°C	50,43 bar	gas
Anidride carbonica	-78,5°C	31,4°C	73,83 bar	gas
Acido cianidrico	26°C	183,7°C	53,9 bar	vapore

Dati estratti da GESTIS-DATABASE

<https://gestis-database.dguv.de/>

Nel CLP non è esplicita questa distinzione ma il concetto di temperatura critica si ritrova al punto 2.5.1.2 dell'Allegato I del CLP:

La temperatura critica è la temperatura al di sopra della quale un gas puro non può essere liquefatto, quale che sia il grado di compressione

Ritroviamo il termine vapore con la relativa definizione nella nota c) alla tabella 3.1.1 dell'Allegato I del CLP:

Nota alla tabella 3.1.1:

d) Per talune sostanze o miscele l'atmosfera di prova non è soltanto allo stato di vapore, ma è costituita da una miscela di fasi liquide e di vapore. Per altre sostanze l'atmosfera di prova può essere costituita da un vapore prossimo alla fase gassosa. In questi ultimi casi, la classificazione (in ppmV) è la seguente: categoria 1 (100 ppmV), categoria 2 (500 ppmV), categoria 3 (2 500 ppmV), categoria 4 (20 000 ppmV).

I termini «polvere», «nebbia» e «vapore» sono così definiti:

- *polvere*: particelle solide di una sostanza o di una miscela in sospensione in un gas (generalmente l'aria);
- *nebbia*: goccioline liquide di una sostanza o di una miscela in sospensione in un gas (generalmente l'aria);
- **vapore**: forma gassosa di una sostanza o di una miscela liberata a partire dal suo stato liquido o solido.

La formazione di polvere risulta generalmente da un processo meccanico. La formazione di nebbia risulta generalmente da una condensazione di vapori soprasaturi o da una asportazione fisica di liquidi. La dimensione delle particelle di polvere o di nebbia varia generalmente da meno di 1 μm a circa 100 μm .

Si osserva come vapore e gas vengano utilizzati impropriamente come sinonimi, sarebbe stato più corretto utilizzare il termine aeriforme.

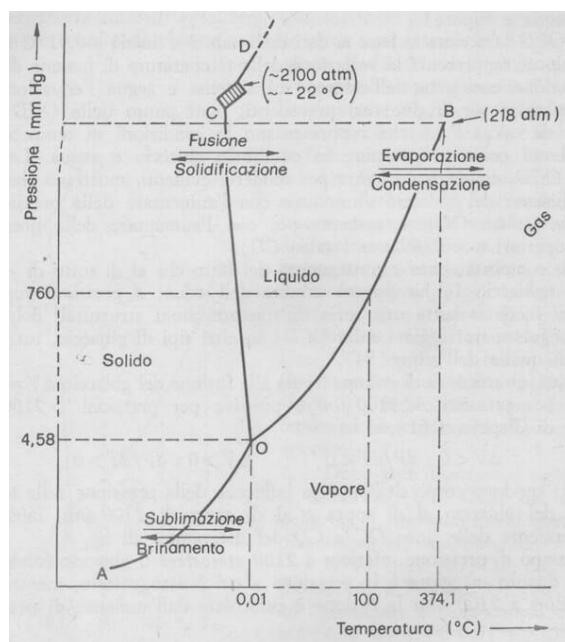


Fig.1 Diagramma di stato dell'acqua.

In fisica e chimica, un punto critico di una sostanza è l'insieme di particolari condizioni di massima temperatura e massima pressione (dette temperatura critica e pressione critica) in corrispondenza delle quali una sostanza può esistere come miscela bifase gas-liquido.

Quando durante il riscaldamento una miscela bifase gas-liquido giunge alla temperatura critica si nota visivamente la scomparsa del cosiddetto "menisco", che costituisce l'interfaccia di separazione tra la fase liquida e la fase gassosa. Oltre tale punto non si parla più di gas e liquido, bensì di fluido supercritico. Nel momento in cui un liquido viene riscaldato, la sua densità diminuisce, mentre la densità del vapore aumenta.

Le densità del liquido e del vapore si avvicinano sempre di più fino a che non si raggiunge la temperatura critica, in corrispondenza della quale i valori della densità della fase liquida e della fase gassosa sono

equivalenti. Nel diagramma di fase tipico, riportato nella figura 1, si nota che la linea di cambiamento di fase tra liquido e gas non continua indefinitamente. Il punto in cui questa termina è il punto critico.

Ciò esprime il fatto che ad alte pressioni e temperature la fase liquida e gassosa diventano indistinguibili. Per l'acqua, il punto critico si ottiene ad una temperatura di 647 K (374 °C) e pressione di 22,064 MPa. La tensione di vapore aumenta con la temperatura.

Quando la tensione di vapore eguaglia la pressione ambiente, la transizione da liquido a vapore può avvenire in qualsiasi punto della massa liquida con formazione di bolle di vapore che salgono tumultuose in superficie: si ha il fenomeno dell'ebollizione. In queste condizioni in un recipiente aperto non si raggiunge l'equilibrio di fase finché tutto il liquido è diventato vapore.

La temperatura alla quale la pressione di vapore coincide con quella atmosferica è quindi la temperatura di ebollizione. Ad esempio, dall'andamento della pressione del vapore saturo dell'acqua, in funzione della temperatura, si può osservare che a 100 °C la pressione del vapore è quella atmosferica.

Per cui:

$1 \text{ atm} = 760 \text{ mmHg} = 101325 \text{ Pa} = 101,325 \text{ kPa} = 1,01325 \text{ bar}$

Ora facciamo riferimento alla definizione di gas del CLP e notiamo che:

Se a 50°C > 300 kPa avremo gas

Ma per le soluzioni acquose galvaniche ad ebollizione teorica (che non avremo mai) avremmo al massimo una tensione di 101,325 kPa < 300 kPa.

Prima conclusione:

nelle normali condizioni di utilizzo dei bagni galvanici avremo sempre una soluzione liquida in equilibrio con un vapore e mai un gas.

Facciamo un ulteriore passo e chiediamoci se possono formarsi nebbie?

Dalla nota d) alla tabella 3.1.1 del CLP estraiamo:

— *nebbia: goccioline liquide di una sostanza o di una miscela in sospensione in un gas (generalmente l'aria);*

La formazione di nebbia risulta generalmente da una condensazione di vapori soprasaturi o da una asportazione fisica di liquidi. La dimensione delle particelle di polvere o di nebbia varia generalmente da meno di 1 µm a circa 100 µm

Per rispondere dobbiamo introdurre il concetto del punto di rugiada. In meteorologia con l'espressione temperatura di rugiada si intende la temperatura alla quale, a pressione costante, l'aria (o, più precisamente, la miscela aria-vapore) diventa satura di vapore acqueo.

Essa indica a che temperatura deve essere portata l'aria per far condensare in rugiada il vapore d'acqua in essa presente, senza alcun cambiamento di pressione. Se il punto di rugiada cade sotto 0 °C, esso viene chiamato anche punto di brina. **Qualsiasi eccedenza di vapore acqueo ("sovrassaturazione") passerà allo stato liquido.**

Allo stesso modo, il punto di rugiada è quella temperatura a cui una massa d'aria deve essere raffreddata, a pressione costante, affinché diventi satura (ovvero quando la percentuale di vapore acqueo raggiunge il 100% della quantità possibile nell'aria a quella temperatura) e quindi possa cominciare a condensare nel caso perdesse ulteriormente calore.

Ciò comporta la formazione di brina, rugiada o nebbia a causa della presenza di minuscole goccioline di acqua in sospensione.

Nelle normali condizioni ambientali si opera da 19-24°C con umidità del 40-60%, per formare della condensa il vapore deve raffreddarsi da circa 7 ai 15 °C. Nei microclimi lavorativi è difficile che si realizzino tali differenze di temperatura. Si dovrebbero osservare delle condense su delle superfici. Per valori di temperature > 30°C e umidità del 90% è una ipotesi da considerare possibile, perché la temperatura di rugiada è molto vicina alla temperatura ambiente.

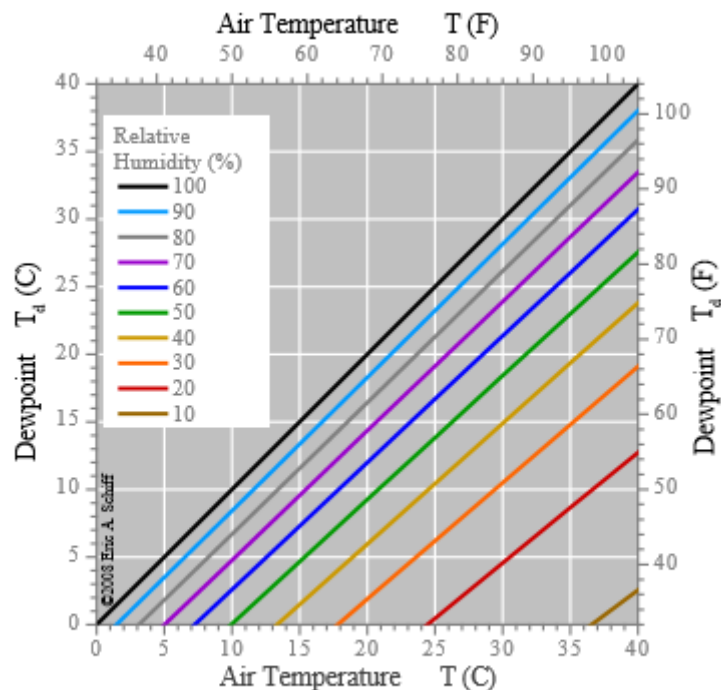


Fig.2 Temperatura di rugiada

Dal processo elettrolitico si possono formare idrogeno e ossigeno sotto forma di gas che possono svilupparsi e passare attraverso la superficie liquida e passare in aria, oppure rimanere in parte disciolti e/o intervenire nei processi elettrolitici.

La quantità di gas che si possono sviluppare a livello teorico si possono calcolare dalla legge di Faraday dell'elettrolisi:

$$n = I \times t / ZF$$

n = numero di moli

I = intensità di corrente in A

Z = numero di elettroni in gioco

F = 96485 C (costante di Coulomb)

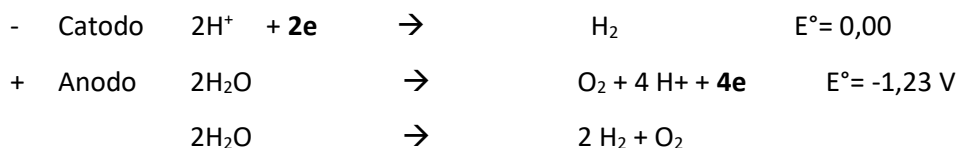
T = tempo di elettrolisi in secondi

Noto che il volume di 1 mole di qualsiasi gas in condizioni normali (1 atm e 0°C) occupa 22,414 litri

La legge di Henry stabilisce la solubilità del gas nel liquido $C = K \times P$

Una parte dei gas rimangono disciolti e una parte dei gas partecipano ai processi elettrolitici, grazie alla loro solubilità nella soluzione acquosa. Si stabilisce un equilibrio tra i gas disciolti e quelli che si trovano in aria.

In soluzione acida:



Ipotizziamo:

- 80-200 mA/cm² (massima densità di corrente per bagni al cromo da Manuale Regione Piemonte Collana Ambiente 24, capitolo 2 tabella 2.11)
- 60 s di elettrolisi
- Rendimento 20% (si ipotizza come worst-case che l' 80% per sviluppare gas)

$N_{\text{H}_2} = (200 \times 10^{-3} \times 60 \times 0,8) / 2 \times 96485 = 0,00004975 \text{ moli} = 0,00004975 \times 2,016 \text{ g/mol} = 0,00010030 \text{ g} = 0,1003 \text{ mg}$ idrogeno

$N_{\text{O}_2} = (200 \times 10^{-3} \times 60 \times 0,8) / 4 \times 96485 = 0,00002487 \text{ moli} \times 31,998 \text{ g/mol} = 0,0007959 \text{ g} = 0,7960 \text{ mg}$ di Ossigeno

In condizioni normali (1 atm , 0°) si sviluppano:

1:22,414=0,00004975:X

X=0,00111 L di H₂= 1,11 mL in 60 sec

1:22,414=0,00002487

X=0,000557 L di O₂=0,56 mL in 60 sec

Generalmente nei bagni galvanici (al cromo, per altri metalli arriva al 100%) il rendimento elettrolitico non supera il 20% (ISPRA- Trattamenti galvanici, pag.103:

http://www.isprambiente.gov.it/public_files/cicli_produttivi/Rubinetterie/CAP6RUBI.pdf): in questo caso la maggior parte della corrente fornita (pari all'80%) è consumata dallo sviluppo di idrogeno gassoso, anziché essere utilizzata per la deposizione dei metalli

Quindi calcoli di cui sopra diventano:

1,11 mL + 0,56 mL=1,67 mL di gas in 60 sec

1,67 mL/minuto= 0,00167 L/minuto (<10 L/min a Pressione atmosferica=1,0325 bar, su superficie pari a quella dell'elettrodo di decine di cm²)

Flussi prossimi a 10 Litri al minuto con pressioni di 50-200 bar e fori di dimensioni ridotte in impianti antincendio producono nebulizzazione di nebbie con particelle di dimensioni di 30-200 μm

<https://www.aiia-sfpe.org/>

L'asportazione fisica di liquidi deve prevedere un elevato flusso al secondo dai calcoli effettuati non sussistono le condizioni per flussi elevati tali da permettere asportazione fisica di soluzione. Temperature, densità di corrente, composizione del bagno influenzano il rendimento. La capacità di aspirazione localizzata deve opportunamente dimensionata.

Nelle normali condizioni operative, con aspirazioni localizzate, l'utilizzo di tensioattivi per evitare schizzi e sviluppi di idrogeno e ossigeno, controllo di tensione e temperatura, impossibilità di raggiungere la temperatura di rugiada, la formazione di nebbie risultano altamente improbabile se non addirittura

impossibile. Attenzione, comunque, nelle fasi di estrazione dei pezzi o di lavaggi perché schizzi e/o aerosol possono formarsi nelle operazioni di pulizia o di estrazione dei pezzi, per asportazione fisica.

Dal punto di vista della classificazione CLP ai fini Seveso risulta corretto utilizzare lo stato di vapore (lo stato fisico normalmente prevedibile), ma dal punto di vista della sicurezza per l'operatore si ritiene a scopo cautelativo considerare anche la formazione di aerosol (liquido e aria) e schizzi di soluzione.

I due stati fisici sono entrambi da valutare, e si può osservare che la classificazione più severa (utilizzando il dato di conversione puntuale stimata per lo stato di vapore, come previsto dalle linee guida quando si utilizza uno stato diverso dallo studio che ha determinato LC₅₀), può condurre ad una classificazione più severa dello stato fisico polvere e nebbie con il dato di LC₅₀ previsto dalle SDS.

4. Scelta dello stato fisico per la classificazione CLP della via inalatoria per i bagni galvanici

Dal Trattato di galvanotecnica di Eugenio Bertorelle Volume II a pag. 673 ritroviamo la seguente tabella:

CONTAMINANTI ATMOSFERICI PROVENIENTI DAI PRINCIPALI BAGNI GALVANICI					
Processo	Tipo	Componenti volatilizzati	Natura chimica e fisica dei contaminanti	Svolgimento di gas o vapori	Temperatura di regime °C
Trattamenti delle superfici	Ossidazione anodica dell'alluminio Fosfatazione	a) Acido cromico b) Soluzioni alcaline ossidanti, soluzione bollente	Nebbia acida Nebbia alcalina, vapore	Medio Alto Medio alto	25-120°C 120-170°C 80-100°C
Decapaggio	Alluminio Rame Magnesio, monel, nichel e sue leghe, argento e sue leghe, zinco e sue leghe	a) acido fosforico, nitrico b) acido nitrico, solforico c) idrato sodico acidi nitrico, solforico acido nitrico, solforico acido cloridrico	Nebbia acida, vapore Ossidi di azoto, nebbie acide Nebbia alcalina Nebbia acida, ossidi di azoto Nebbia acida, ossidi di azoto	Alto Medio-alto Medio Medio-alto Medio-alto	25-90°C 20-35°C 60°C 20-35°C 20-35°C
Sgrassatura	Alcalina organica	Sali alcalini Trielina, percloroetilene	Nebbia alcalina Vapori di trielina, percloroetilene	Medio-alto alto	70-100°C 85-120°C
Galvanostegia (bagni al fluoroborato)	Cadmio, rame, nichel, indio, piombo, stagno, zinco	Fluoroborati e fluoroborati acidi	Nebbie miste fluoroboriche e a volte fluoridriche se l'elettrolita contiene acido fluoridrico	Medio-basso	20-70°C
Galvanostegia (bagni alcalini)	Platino, stagno	Ammonio fosfato, ammoniaca sodio stannato	Gas ammoniacali, nebbia salina (stagno)	Medio basso	70-95°C 60-75°C
Galvanostegia (bagni al cianuro)	Ottone, bronzo Nichel nero Cadmio, rame Zinco, rame (poco basico) oro	Sali cianidrici, ammoniacali Nessuno Nessuno Sali cianidrici Sali cianidrici	Nebbia cianidrica e ammoniacale Nessuno nessuno	Basso Nessuno Nessuno Basso-nessuno basso	16-38°C 20-35°C 20-35°C 40-70°C 60-90°C

CONTAMINANTI ATMOSFERICI PROVENIENTI DAI PRINCIPALI BAGNI GALVANICI					
Processo	Tipo	Componenti volatilizzati	Natura chimica e fisica dei contaminanti	Svolgimento di gas o vapori	Temperatura di regime °C
Galvanostegia (bagni acidi)	Cromo, Rame	Acido cromico	Nebbia di acido cromico	Alto	32-60°C
	Ferro	Acido solforico	Nebbia solforica	Basso-alto	25-50°C
Nichel (su magnesio)	Nichel normale, palladio	Cloruri, acido cloridrico	Nebbia cloridrica	Basso-medio	80-100°C
		Ammonio fluoruro, acido fluoridrico	Nebbia fluoridrica	Basso	30-40°C
		nessuno	Nessuno	Nessuno	20-50°C
Dissoluzione del rivestimenti galvanici	Strati anod.	Acido cromico	Nebbia acida, vapore	Medio	45-90°C
	Cadmio	Sodio idrato, cianuro	Nebbia alcalina, cloridrica	Basso-medio	20-35°C
Ottone, bronzo		Sodio idrato, cianuro	Nebbia alcalina, cianidrica	Basso-medio	20-35°C
	Cromo	a) Sodio idrato	Nebbia alcalina	Basso	20-65°C
Rame		b) Acido cloridrico	Gas cloridrici	Medio	20-50°C
	Piombo	c) Acido solforico	Nebbia acida	Medio	20-35°C
Nichel			Nebbia alcalina, cianidrica	Basso-medio	20-35°C
	Strati fosfatici	a) Sodio idrato, cianuro (processo elettrolitico)			
Rodio		b) Acido nitrico (su alluminio)	Ossidi nitrosi-nitrici	Alto	20-50°C
	Argento	c) Sodio idrato, solfuro su zinco, processo elettrolitico	Nebbia alcalina	Medio	85-95°C
Stagno		Acido acetico, acqua ossigenata			
	Zinco	Acido solforico, nitrico	Nebbia ossigenata	Basso	20-35°C
		a) Acido cromico			
		b) Idrato di ammonio	Ossidi di azoto	Medio-alto	20-35°C
		a) Acido solforico	Nebbia acida	Basso	75-80°C
		b) Acido cloridrico	Ammoniaca	Basso-medio	20-35°C
		a) Acido nitrico	Nebbia acida	Basso-medio	20-35°C
		b) Sodio idrato cianuro	Gas cloridrici	Basso	20-35°C
		a) Cloruro ferrico, solfato di rame, acido acetico (su rame e sue leghe)	Ossidi di azoto	Alto	20-35°C
		b) Acido cloridrico (su acciaio)	Nebbia alcalina, cianidrica	Basso	20-35°C
		a) Acido nitrico (su alluminio)	Nebbia acida	Nessuno-basso	20-35°C
		b) Sodio idrato, cianuro (su nichel e acciaio)	Gas cloridrici	Basso-medio	20-35°C
			Ossidi di azoto	Alto	20-35°C
			Nebbia alcalina, cianidrica	Basso	20-35°C

Dalla tabella si rileva che la maggior parte dei contaminanti sono presenti in forma di nebbie. I gas si formano in rare occasioni e sono di tipo cloridrico o ossidi di azoto. I vapori possono essere presenti per la normale evaporazione dell'acqua in particolare per le temperature operative più elevate.

I Sali che hanno basse tensioni di vapore, nei vapori possono essere presenti solo per effetto di trascinamento, come abbiamo evidenziato per il triossido di cromo. Si ritiene che le nebbie siano preponderanti per l'esposizione, viste le considerazioni riportate in tabella, per cui lo stato nebbie viene utilizzato come riferimento, nella presente guida, come lo stato fisico per la valutazione della classificazione CLP della via di esposizione inalatoria.