

The background features a light blue gradient with a faint map of Europe and a molecular structure pattern of interconnected circles and lines. A semi-transparent dark blue horizontal band is positioned across the middle of the slide, containing the main title text.

I valori di riferimento DNEL e PNEC per la valutazione del rischio per il fluoruro di ammonio

FLUORURO DI AMMONIO

Scenari di esposizione: caratterizzazione dei rischi

SALUTE UMANA: confronto tra l'esposizione di ogni popolazione umana che può essere esposta e i **DNEL (Derived No-Effect Levels)** appropriati

AMBIENTE: confronto tra le concentrazioni ambientali previste in ogni settore ambientale e le **PNEC (Predicted No Effect Concentration)**

Esposizione
< DNEL /PNEC

RISCHIO
ACCETTABILE

E

FLUORURO DI AMMONIO

Caratteristiche generali

Sale ammoniacale del fluoro molto solubile in acqua (820 g/l a 20°C)

Classificazione T;R23/24/25 o Acute tox 3; H331; Acute tox 3; H311; Acute tox 3; H301

Valori limite di esposizione D.Lgs. 81/08:

- **8 ore:**
 - 2,5 mg/m³ (Fluoruri inorganici espressi come F)

Valori limite di esposizione ACGIH:

- **TLV-TWA:**
 - 2,5 mg/m³ (Fluoruri come F) Effetti: ossa e fluorosi

DNEL (Derived No-Effect Levels)

FLUORURO DI AMMONIO

Individuazione dei DNEL necessari per la valutazione del rischio

	DNEL APPROPRIATO	
	LAVORATORI	CONSUMATORI
Cronica-Dermica, effetti sistemici	Lavoratori-DNEL cronico per via dermica-sistemico	Consumatori-DNEL cronico per via dermica-sistemico
Cronica- Inalazione, effetti sistemici	Lavoratori-DNEL cronico per via inalatoria- sistemico	Consumatori-DNEL cronico per via inalatoria-sistemico

Nota 1 Per quanto riguarda l'aspetto durata di esposizione poiché i dati tossicologici derivanti dagli studi a lungo termine hanno generalmente valori inferiori a quelli derivanti da studi acuti, gli DNELs stabiliti per esposizioni croniche saranno i più bassi e copriranno anche le esposizioni di durata minore

Nota 2 Il fluoruro di ammonio non è una sostanza non soglia-dipendente (es. non ha effetti cancerogeni) pertanto non è necessario identificare i **DMELs (Livelli derivati di effetto minimo)**

Nota 3 Per il fluoruro di ammonio non si configura un'esposizione orale

DNEL

Linea Guida ECHA R8

- Selezione di dosi descrittivi (dati tossicologici) rilevanti per l'end-point di interesse
- Modifica, qualora necessario, dei dosi descrittivi rilevanti per la correzione del punto di partenza
- Applicazione di fattori di correzione (AF)

DNEL

Selezione di dosi descrittivi (dati tossicologici) rilevanti per l'endpoint di interesse

Gli studi tossicologici che danno informazioni sui possibili effetti a lungo termine di una sostanza sono:

- **Studi di tossicità dose ripetuta,**
- **Studi sulla riproduzione (compresi quelli sullo sviluppo)**
- **Studi di cancerogenicità.**

Il termine “lungo termine” è usato in generale e comprende sia il sub-cronico (90 giorni) che il cronico (in genere 1,5-2 anni).

NOTA: In letteratura non sono disponibili dati tossicologici sul fluoruro di ammonio per la derivazione dei DNEL cronici

DNEL

Selezione di dosi descrittivi (dati tossicologici) rilevanti per l'endpoint di interesse

SELEZIONE DI SOSTANZE SIMILI AL FLUORURO DI AMMONIO PER READ-ACROSS

L'ammonio fluoruro in acqua si dissolve facilmente liberando gli ioni NH_4^+ e F^- ,
Confronto tra Classificazione del Fluoruro di ammonio con quella dei Sali dell'ammoniaca e quella dei Sali dell'acido fluoridrico (fluoruri): l'azione tossicologica del fluoruro di ammonio è prevalentemente associata allo ione F^- .
L'ACGIH e la Commissione europea hanno individuato dei valori limite di esposizione per la categoria fluoruri.

Sulla base delle proprietà chimico-fisiche (es. solubilità) per il Read-Across sono state selezionate le seguenti sostanze:

- **Acido fluoridrico**
- **Sodio fluoruro**
- **Potassio fluoruro**
- **Ammonio bifluoruro**

DNEL

Selezione di dosi descrittori (dati tossicologici) rilevanti per l'endpoint di interesse

End-point	Via di esposizione	Effetti sistemici	Sostanza	Specie	Effetti rilevanti associati	Annotazioni	Fonte
Tossicità a dose ripetuta Sub-acute/ sub-cronica / cronica	Orale	LOAEL: 0,48 mg/kg/day	NaF	UOMO	Aumento del tasso delle fratture non vertebrali	4 anni Somministrazione tramite ingestione di 34 mg fluoruro /giorno come NaF in donne con osteoporosi. 66 pazienti trattate e 69 come gruppo controllo.	Riggs et al. 1990*
	Inalatoria	NOAEL: 0,48 mg fluoruri totali/m3	HF e suoi sali	UOMO	Fluorosi scheletrica, effetti sui reni, fegato, sangue	10 anni Studio epidemiologico su operai di una fonderia di alluminio.	Chan-Yueng et al. 1983**

NOTA: L'effetto critico dell'esposizione cronica all'HF e suoi Sali è l'effetto sulle ossa (es. fluorosi scheletrica caratterizzata da osteosclerosi e conseguente incremento delle fratture)

* Studio selezionato da Toxicological profile for Fluorides. Hydrogen fluoride, and fluorine" elaborato da Clement International Corporation per Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public

DNEL

Modifica, qualora necessario, dei dosi descrittivi rilevanti per la correzione del punto di partenza

DNEL inalatorio:

Time-scaling: non necessario per i lavoratori (studio di riferimento esposizione per 8 ore al giorno per 5 giorni a settimana).

Effettuata correzione per la popolazione:
 $0,48 \text{ mg/m}^3 \cdot V_{\text{resp occup 8h}} / V_{\text{resp 24h}} \cdot 5/7 = 0,17 \text{ mg/m}^3$

DNEL dermico:

“Route-to route”: estrapolazione (estrapolazione da orale a dermica): necessaria (l’assorbimento dermico è più basso di quello orale:

- molto solubile in acqua (solubilità > 10.000 mg/l))
- log Pow inferiore a 0
- gruppo funzionale ione ammonio quaternario)

DNEL

Applicazione di fattori
inalatorio
 di correzione (AF)
 per **DNEL cronico**
inalatorio

AF Lavoratori: 5x2=10

AF

Popolazione: 10x2=20

AF		Effetti sistemici	
Interspecie			
Differenze velocità metabolica per peso corporeo (tossicocinetica)	7	Topo	
	4	Ratto	
	2	Scimmia	
	2	Cane	
Differenze rimanenti (in particolare tossicodinamica)	2.5		
Intraspecie			
Popolazione generale	10		
Lavoratori	5		
Durata di esposizione			
Sub-acuta a sub-cronica	3		
Sub-cronica a cronica	2		
Sub-acuta a cronica	6		
Vie di esposizione			
Da Orale a Inalatoria			
Da orale a dermica			
LOAEL con effetti leggeri a NOAEL	3		
LOAEL con effetti seri a NOAEL	10		

DNEL dermico

Applicazione di fattori di correzione (AF) per **DNEL cronico dermico**

AF Lavoratori:
 $5 \times 2 \times 0,1 \times 3 = 3$

AF Popolazione:
 $10 \times 2 \times 0,1 \times 3 = 6$

AF		Effetti sistemici	
Interspecie			
Differenze velocità metabolica per peso corporeo (tossicocinetica)	7	Topo	
	4	Ratto	
	2	Scimmia	
	2	Cane	
Differenze rimanenti (in particolare tossicodinamica)	2.5		
Intraspecie			
Popolazione generale	10		
Lavoratori	5		
Durata di esposizione			
Sub-acuta a sub-cronica	3		
Sub-cronica a cronica	2		
Sub-acuta a cronica	6		
Vie di esposizione			
Da Orale a Inalatoria			
Da orale a dermica	0,1		
LOAEL con effetti leggeri a NOAEL	3		
LOAEL con effetti seri a NOAEL	10		

DNEL cronico effetti sistemici

- Lavoratori-DNEL-lungo termine per via **dermica-sistemico**: $0,48/3= 0,16 \text{ mg/kg/gg}$
- Lavoratori-DNEL-lungo termine per via **inalatoria-sistemico**: $0,48/10= 0,048 \text{ mg/m}^3$
- Popolazione-DNEL-lungo termine per via **dermica-sistemico**: $0,48/6= 0,08 \text{ mg/kg/gg}$
- Popolazione-DNEL-lungo termine per via **inalatoria-sistemico**: $0,17/20= 0,009 \text{ mg/m}^3$

DNEL cronico effetti sistemici:

Confronto con DNEL Dossier di Registrazione sostanze selezionate per

Read across

Sostanza	Lavoratori		Popolazione	
	Inalatorio mg/m ³	Dermico mg/kg/gg	Inalatorio mg/m ³	Dermico mg/kg/gg
NH₄F	0,048	0,16	0,009	0,08
HF	1,5 (TWA/TU)	-	0,03	-
NaF	2,5 (TWA/TU)	0,36	-	-
KF	2,5 (TWA/TU)	0,36		
F ₂ H ₅ N	2,3		0,045	

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Metodo deterministico

Linea Guida ECHA R10

- L'approccio suggerito nel caso in cui siano disponibili pochi dati di partenza, è il **metodo DETERMINISTICO**. Tale metodo, per la derivazione dei PNEC, prevede il ricorso a dei fattori di valutazione AF, partendo da informazioni ecotossicologiche a breve termine EC50/LC50 oppure a lungo termine NOEC/EC10 (scegliendo il valore più basso).

$$\text{PNEC} = \frac{\text{EC50/LC50}}{\text{AF}}$$

PNEC

Selezione di dosi descrittivi (dati tossicologici) rilevanti per l'endpoint di interesse:

Ecotossicità acuta:

Pesci:

- CL50 Fathead minnows 96 ore (acqua dolce): 364 mg/l
- TLM Tinca vulgaris 96 ore: 400 mg/l

Crostacei:

- Palaemonetes pugio (acqua marina) 96 ore: 75,3 mg/l

Alghe:

- Non sono disponibili dati in letteratura

Ecotossicità cronica:

- Non sono disponibili dati in letteratura.

NOTA: i dati disponibili non sono sufficienti per derivare i PNEC Acqua dolce e Acqua marina, in quanto non coprono tutti e tre i livelli trofici

PNEC

Selezione di dosi descrittivi (dati tossicologici) rilevanti per l'endpoint di interesse:

SELEZIONE DI SOSTANZE SIMILI AL FLUORURO DI AMMONIO PER READ-ACROSS

Tenuto conto che l'ammonio fluoruro è un sale dell'ammoniaca e acido fluoridrico e che, in acqua si dissolve facilmente liberando gli ioni NH_4^+ e F^- sono state raccolte le informazioni sull'acido fluoridrico e l'ammoniaca e alcuni rispettivi Sali. Sia la componente anionica (F^-) che la componente cationica (NH_4^+) non comportano pericoli significativi per l'ambiente.

Comunque l' NH_4^+ in acqua, in funzione del pH, può determinare la presenza di NH_3 sostanza tossica per gli organismi acquatici.

Sulla base delle caratteristiche chimico fisiche (ad. Es. la solubilità) e i dati ecotossicologici disponibili è stato selezionato il seguente sale dello ione ammonio :

PNECs: acqua dolce e salata

Sono disponibili dati di tossicità a lungo termine su tutti e tre i livelli trofici:

- **Pesci: *Lepomis macrochirus* EC10/30 giorni: 53 mg/l**
- **Invertebrati: *Hyalella azteca* EC10/ 10 settimane/: 3,12 mg/l**
- **Alghe: EC50/18 giorni: 2700 mg/l *Chlorella vulgaris***

Specie testata	Informazioni disponibili	AF		PNECmg/l	
		Acqua dolce	Acqua marina	Acqua dolce	Acqua marina
Hyalella azteca (invertebrato)	EC10: 3,12mg/l/10 settimane (Fonte: Dossier di registrazione)	10	100	0,312	0,0312

PNEC: acqua rilascio intermittente

Questo PNEC viene calcolato in caso di scarichi limitati nel tempo, ad es in caso di emissioni di produzioni batch.

In tale caso devono essere utilizzati dati di Ecotossicità acuta.

Sono necessari dati su tutti e tre i livelli trofici:

- **Pesci: Oncorhynchus mykiss(acqua dolce) LC50/96 ore/: 34,6 mg/l**
- **Invertebrati: Ceriodaphnia acanthina /48 ore: 121,7mg/l**
- **Alghe: Chlorella vulgaris EC50/5 giorni: 1605 mg/l**

Specie testata	Informazioni disponibili	AF	PNEC mg/l
Oncorhynchus mykiss (pesce)	LC50/96 ore: 34,6 mg/l (Fonte: Dossier di registrazione)	100	0,346

PNEC: sedimenti acqua dolce

Per poter calcolare il PNEC sedimenti per le acque dolci occorre avere a disposizione degli studi di ecotossicità per gli organismi bentonici.

E' disponibile uno solo studio di ecotossicità a breve termine

Specie testata	Informazioni disponibili	AF	PNEC mg/l	PNEC mg/kg sedimento umido
Lumbriculus variegatus	LC50/96 ore: > 100 mg/l (Fonte: Dossier di registrazione)	1000	0,1	0,087*

* Calcolato utilizzando il valore di densità di sedimento umido (1150 kg/m³) indicato nella Linea Guida Echa "Guidance on information requirements and chemical safety assessment-Capitolo 10"

PNEC: STP

Per la derivazione dello $PNEC_{STP}$ è stato utilizzato il seguente dato di inibizione respiratoria:

Specie testata	Informazioni disponibili	AF	PNEC mg/l
Fanghi attivi acqua dolce	EC50/30 min: 1618 mg/l (Fonte: Dossier di registrazione)	100	16,18

PNEC: Suolo

Per la derivazione dello $PNEC_{\text{suolo}}$ è stato utilizzato il seguente dato di ecotossicità a lungo termine:

Specie testata	Informazioni disponibili	AF	PNEC mg/kg
Allium cepa . L. (pianta)	NOEC/84 giorni: 626 mg/kg (Fonte: Dossier di registrazione)	10	62,6

* Sono disponibili altri dati di tossicità a lungo termine per specie appartenenti ad altri livelli trofici del suolo

PNEC PREDATORI

(Avvelenamento secondario)

Le sostanze chimiche che devono essere valutate per gli effetti di avvelenamento secondario sono nello specifico quelle che possiedono proprietà lipofile e alcuni composti metallici.

Poiché il **FLUORURO DI AMMONIO** ha un log Kow molto basso (- 0,77), è facilmente biodegradabile, e non è classificato come molto tossico, tossico o nocivo con almeno una delle frasi di rischio R48, R60-64 non è necessario procedere alla derivazione del $PNEC_{predatori}$

PNEC - CONCLUSIONI

- **PNEC_{acqua dolce}** → **0,312 mg/l**
- **PNEC_{acqua marina}** → **0,0312 mg/l**
- **PNEC_{acqua rilascio intermittente}** → **0,346 mg/l**
- **PNEC_{microrganismi}** → **16,18 mg/l**
- **PNEC_{sedimenti}** → **0,087 mg/kg**
- **PNEC_{suolo}** → **62,6 mg/kg**

Confronto con PNEC Dossier di Registrazione sostanza selezionate per Read-across

Sostanza	PNEC Acqua dolce (mg/l)	PNEC Acqua marina (mg/l)	PNEC Acqua rilascio intermittente (mg/l)	PNEC STP (mg/l)	PNEC SEDIMENTI (mg/kg)	PNEC SUOLO (mg/kg)
NH ₄ F	0,312	0,0312	0,346	16,18	0,087	62,6
(NH ₄) ₂ SO ₄	0,312	0,0312	0,53	16,18	0,063	62,6