

3 Gesundheitsgefahren

3.1 Akute Toxizität

3.1.1 Einstufungskriterien

Die Einstufung in die Gefahrenkategorie Akute Toxizität beruht im Allgemeinen auf in Versuchen gewonnenen oder auf abgeleiteten Daten zur letalen Dosis (z. B. LD₅₀- oder LC₅₀-Werte). Einstufungskriterium ist der Schätzwert Akuter Toxizität (acute toxicity estimate, ATE), der identisch mit einem experimentell bestimmten LD₅₀-/LC₅₀-Wert sein kann, der aber auch aus anderen Informationen abgeleitet werden kann. Das gilt für Stoffe und Gemische gleichermaßen. Aufgrund des ATE-Wertes werden Stoffe und Gemische mit Hilfe der Tabelle 3.1.1 einer von vier Gefahrenkategorien zugeordnet.

Die Ableitung des ATE-Wertes ist damit das zentrale Problem bei der Einstufung von Stoffen und Gemischen aufgrund ihrer Toxizität. Er wird in der Regel aus Ergebnissen von Tierversuchen gewonnen, kann aber prinzipiell auch aus anderen Informationen abgeleitet werden. Für Gemische sind selten Versuchsdaten vorhanden, so dass die Ableitung von ATE-Werten eine besondere Rolle spielt.

Das Vorgehen bei der Einstufung erfolgt in den drei Schritten „*Ermittlung der relevanten Daten*“, „*Prüfung der Informationen*“ und „*Entscheidung über die Einstufung*“ (s. Übersicht 2.1 S. 7):

Schritt 1: Ermittlung der relevanten Daten

- Humandaten aus Fallberichten, epidemiologischen und klinischen Studien, Unfalldatenbanken
- Ergebnisse aus (Q)SAR-Modellen, Stoffgruppen- und Analogiekonzept
- Ergebnisse aus Tierversuchen: LD₅₀/LC₅₀-Werte vorzugsweise aus Versuchen mit Ratten (oral) bzw. Kaninchen (dermal). LC₅₀-Werte für die inhalative Toxizität, die aus Versuchen mit anderen als einer 4-stündigen Expositionszeit gewonnen wurden, lassen sich in 4 h-Werte umrechnen (Expertenurteil!).

Schritt 2: Prüfung der Informationen

- Humandaten: Viele Ungewissheiten bzgl. der Randbedingungen → Expertenurteil notwendig! Ist ein Wert für die niedrigste letale Dosis oder Konzentration beim Menschen bekannt, kann er direkt zur Ableitung eines ATE-Wertes verwendet werden.

Beispiel 3.1.1: Methanol

LD₅₀ oral Ratte ≥ 5000 mg/kg → keine Einstufung

Aber: Es ist bekannt, dass die Ratte sehr viel weniger empfindlich auf die toxische Wirkung von Methanol reagiert als der Mensch, also kein gutes Modell darstellt. Der LD₅₀ aus dem Versuch mit Ratten kann daher nicht als ATE herangezogen werden.

Niedrigste letale orale Dosis für den Menschen: 300-1000 mg/kg → der niedrigste Wert von 300 mg/kg lässt sich direkt als ATE in der Tabelle 3.1.1 einsetzen → Einstufung in Akute Toxizität, Kategorie 3

Wenn keine genauen/quantitativen letalen Dosen vorliegen, lässt sich mit dem Verfahren, das in CLP Anhang I Abschnitt 3.1.3.6.2.1 beschrieben wird, auf halbquantitativer oder qualitativer Grundlage ein abgeleiteter Umrechnungswert nach Tabelle 3.1.2 gewinnen, der zur Berechnung des ATE-Wertes von Gemischen verwendet werden kann.

Tabelle 3.1.1: Gefahrenkategorien der akuten Toxizität

Expositionsweg	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	Kategorie 4
oral (mg/kg KG)	ATE \leq 5	5 $<$ ATE \leq 50	50 $<$ ATE \leq 300	300 $<$ ATE \leq 2 000
dermal (mg/kg KG)	ATE \leq 50	50 $<$ ATE \leq 200	200 $<$ ATE \leq 1 000	1 000 $<$ ATE \leq 2 000
inhalativ Gase (ppmV) ¹⁾	ATE \leq 100	100 $<$ ATE \leq 500	500 $<$ ATE \leq 2 500	2 500 $<$ ATE \leq 20 000
inhalativ Dämpfe (mg/l) ^{1,3)}	ATE \leq 0,5	0,5 $<$ ATE \leq 2,0	2,0 $<$ ATE \leq 10,0	10,0 $<$ ATE \leq 20,0
inhalativ Stäube, Nebel (mg/l) ²⁾	ATE \leq 0,05	0,05 $<$ ATE \leq 0,5	0,5 $<$ ATE \leq 1,0	1,0 $<$ ATE \leq 5,0

¹⁾ Die Werte beruhen auf einer 4-stündigen Prüfexposition. Daten aus Versuchen mit einer 1-stündigen Exposition lassen sich umrechnen, indem man sie durch 2 teilt.

²⁾ Die Werte beruhen auf einer 4-stündigen Prüfexposition. Daten aus Versuchen mit einer 1-stündigen Exposition lassen sich umrechnen, indem man sie durch 4 teilt.

³⁾ Anzuwenden auf Dämpfe, wenn die Prüfatmosphäre aus einer Mischung aus flüssigen und gasförmigen Phasen besteht. Besteht die Prüfatmosphäre aus nahezu gasförmigem Dampf, sind die Kriterien für Gase heranzuziehen.

Tabelle 3.1.2: Umrechnungswerte

Expositionsweg	Im Versuch ermittelter Bereich des ATE	Gefahrenkategorie	Umrechnungswert der akuten Toxizität
oral (mg/kg KG)	0 $<$ ATE \leq 5	1	0,5
	, 5 $<$ ATE \leq 50	2	5
	50 $<$ ATE \leq 300	3	100
	300 $<$ ATE \leq 2 000	4	500
dermal (mg/kg KG)	0 $<$ ATE \leq 50	1	5
	50 $<$ ATE \leq 200	2	50
	200 $<$ ATE \leq 1 000	3	300
	1 000 $<$ ATE \leq 2 000	4	1 100
inhalativ Gase (ppmV)	0 $<$ ATE \leq 100	1	10
	100 $<$ ATE \leq 500	2	100
	500 $<$ ATE \leq 2 500	3	700
	2 500 $<$ ATE \leq 20 000	4	4 500
inhalativ Dämpfe (mg/l)	0 $<$ ATE \leq 0,5	1	0,05
	0,5 $<$ ATE \leq 2,0	2	0,5
	2,0 $<$ ATE \leq 10,0	3	3
	10,0 $<$ ATE \leq 20,0	4	11
inhalativ Stäube, Nebel (mg/l)	0 $<$ ATE \leq 0,05	1	0,005
	0,05 $<$ ATE \leq 0,5	2	0,05
	0,5 $<$ ATE \leq 1,0	3	0,5
	1,0 $<$ ATE \leq 5,0	4	1,5

Beispiel 3.1.2: N,N-Dimethylanilin

LD₅₀ dermal Kaninchen > 1690 mg/kg KG → Einstufung in Akute Toxizität, Kategorie 4

Aber: Viele gut dokumentierte Fallberichte zeigen, dass Menschen nach relativ geringer oraler, dermaler oder inhalativer Exposition gegenüber aromatischen Aminen starben. Ferner ist bekannt, dass Kaninchen weniger empfindlich auf Methämoglobinbildner reagieren als der Mensch. Die Daten aus den Versuchen mit Kaninchen sind daher nicht zur Einstufung geeignet.

Da es für N,N-Dimethylanilin selbst keine exakten toxikologischen Humandaten gibt, wird es durch Vergleich mit strukturell ähnlichen Stoffen in die Kategorie 3 eingestuft. Nach Tabelle 3.1.2 folgt daraus für den dermalen Expositionsweg ein Umrechnungswert von 300, der für die Berechnung des ATE von N,N-Dimethyl-haltigen Gemischen nach der Additivitätsformel (s. Kap. 3.1.3) eingesetzt werden kann.

- Ergebnisse aus (Q)SAR-Modellen, Stoffgruppen- und Analogiekonzepten
Anstelle von Versuchsergebnissen können die Ergebnisse aus (Q)SAR-Modellen, Stoffgruppen- und Analogiekonzepten verwendet werden, wenn die Bedingungen nach REACH Anhang XI eingehalten sind (s. auch IR/CSA Abschn. R.7.4.4.1¹⁰⁾). Expertenurteil erforderlich!
- Ergebnisse aus Tierversuchen
 - LD₅₀/LC₅₀-Werte können direkt als ATE angesehen werden.
- Stehen keine LD₅₀/LC₅₀-Werte zur Verfügung, wird der Umrechnungswert herangezogen. Dieser ergibt sich
 - aus den Ergebnissen einer Dosisbereichsprüfung oder
 - aus gegebenen Einstufungskategorien

nach Tabelle 3.1.2. Wenn also für einen Stoff nur ein im Versuch ermittelter Toxizitätsbereich bekannt ist oder eine Gefahrenkategorie der akuten Toxizität angegeben ist, wird mit Hilfe der Tabelle 3.1.2 der Umrechnungswert ermittelt. Dabei handelt es sich um eine reine Rechengröße, kein Prüfergebnis. Er wird für einen Stoff bestimmt und zur Berechnung der Einstufung eines Gemischs, das diesen Stoff als Bestandteil enthält, eingesetzt.

Bei oraler und inhalativer Exposition ist die Ratte die bevorzugte Tierart, an der die Prüfungen durchgeführt werden. Bei der Beurteilung der dermalen Toxizität ist es die Ratte oder das Kaninchen. Wenn mehrere experimentell bestimmte ATE vorhanden sind, wird in der Regel der niedrigste Wert für die Einstufung herangezogen. Ein gut begründetes Expertenurteil kann aber einen anderen ATE-Wert bevorzugen. Eine Kombination der ATE aus verschiedenen Versuchen oder eine Mittelwertbildung ist nicht sinnvoll. Zu den Faktoren, die bei der Beweiskraftermittlung bzw. dem Expertenurteil zu berücksichtigen sind, siehe „Guidance on the Application of CLP Criteria“, Abschnitt 3.1.2.3.2 (Version 5.0).

Beweiskraft der Daten

- Wenn geeignete, verlässliche und repräsentative Humandaten vorliegen, haben diese Vorrang.
- Sind Humandaten vorhanden, die keine Einstufung in eine Gefahrenklasse nahelegen, liegen aber (tier)experimentelle Daten vor, die eine Einstufung rechtfertigen, dann werden die experimentellen Daten zugrundegelegt, außer wenn die Daten aus Tierversuchen erwiesenermaßen für den Menschen nicht relevant sind. Wenn die Nachweise beim Menschen *und* beim Tier nicht auf eine Einstufung schließen lassen, ist keine Einstufung erforderlich.
- Wenn keine Humandaten vorliegen, werden nur die experimentellen Daten zugrundegelegt.
- Expertenurteil notwendig!

¹⁰⁾ ECHA, Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.7.a (Version 6.0, Juli 2017), zugänglich im Internet unter <https://echa.europa.eu/de/guidance-documents/guidance-on-reach>

Schritt 3: Entscheidung über die Einstufung

Die Einstufung erfolgt durch Vergleich der ermittelten ATE-Werte mit den Einstufungskriterien in Tabelle 3.1.1.

Beispiel 3.1.3:

Für ein Gas wird in einem den OECD-Richtlinien 403¹¹⁾ entsprechendem Test mit Ratten unter Beachtung der Guten Laborpraxis ein LC₅₀-Wert von 4500 ppm/4 h ermittelt. Dieser Wert kann direkt als ATE angesehen und mit den Kriterien in Tabelle 3.1.1 verglichen werden. Daraus ergibt sich eine Einstufung in die Kategorie 4 der Klasse Akute Toxizität (inhalativ).

Die Einstufung wird für jeden Expositionsweg getrennt durchgeführt, d. h. die beschriebenen Schritte 1 bis 3 sind nacheinander für die orale, dermale und inhalative Toxizität auszuführen. Sind Informationen zu allen drei Expositionswegen vorhanden, so resultiert eine Einstufung in alle drei Differenzierungen der Gefahrenklasse Akute Toxizität, u. U. mit drei verschiedenen Gefahrenkategorien.

Beispiel 3.1.4:

Ein Stoff mit einem LD₅₀ oral Ratte \leq 5 mg/kg, einem LD₅₀ dermal Kaninchen von 100 mg/kg und einem LC₅₀ inhalativ Ratte \leq 0,5 mg/4 h ist in die Gefahrenkategorien Acute Tox. 1 (oral, H300), Acute Tox. 2 (dermal, H310) und Acute Tox. 1 (inhalativ, H330) einzustufen. Die entsprechenden H-Sätze werden den drei Differenzierungen zugeordnet.

Weitere Hinweise zur Ableitung des ATE

Für die Gefahrenklasse Akute Toxizität gibt es keine allgemeinen Konzentrationsgrenzwerte, wie sie in Kapitel 2.5.4 beschrieben sind. Einstufungskriterium ist, wie oben dargelegt, allein der Schätzwert Akuter Toxizität (ATE). Folglich werden auch für einzelne Stoffe keine spezifischen Konzentrationsgrenzwerte festgelegt.

Das Verfahren zur Toxizitätseinstufung von Gemischen nach der Zubereitungsrichtlinie (RL 1999/45/EG) sah dagegen Konzentrationsgrenzwerte für giftige oder sehr giftige Stoffe vor. Spezifische Konzentrationsgrenzwerte waren daher in der Liste der legal eingestuften Stoffe nach Anhang I der Stoffrichtlinie (RL 67/548/EWG) enthalten. An ihre Stelle tritt bei der harmonisierten Einstufung nach CLP Anhang VI Tabelle 3 ein „**“.

Das Zeichen „**“ in der Spalte „Spezifische Konzentrationsgrenzen, M-Faktoren und ATE“ zeigt also an, dass für den betreffenden Stoff im Hinblick auf die akute Toxizität spezifische Konzentrationsgrenzwerte gemäß RL 67/548/EWG existierten, die aber nicht in Konzentrationsgrenzwerte nach CLP umgewandelt werden konnten. Damit weist es darauf hin, dass für den betreffenden Stoff Daten vorhanden sein müssen, die der Legaleinstufung nach dem alten System zugrunde lagen. Diese Daten sollten für die Ableitung eines ATE-Wertes herangezogen werden.

3.1.2 Einstufung von Gemischen als akut toxisch

Die vorstehenden Ausführungen gelten für Stoffe und Gemische gleichermaßen. Während jedoch Daten für den Stoff selbst generiert werden müssen (in vielen Fällen im Rahmen von REACH), schreibt die CLP-Verordnung nicht vor, dass für ein Gemisch neue Toxizitätsdaten bestimmt werden müssen.

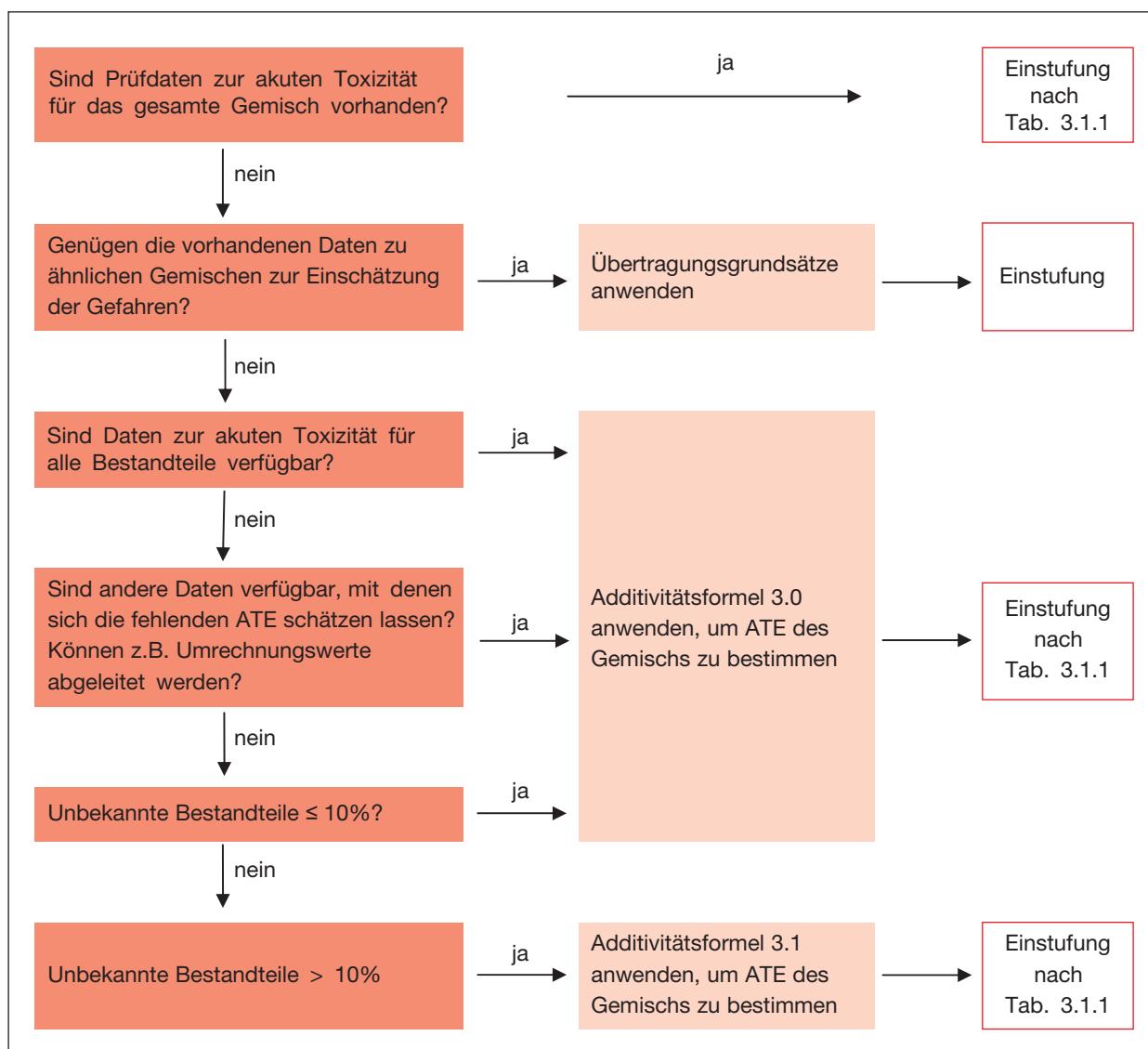
¹¹⁾ OECD Guideline for the testing of chemicals, Guideline 403

Bei Gemischen müssen daher Informationen gewonnen oder abgeleitet werden, die es ermöglichen, die Einstufungskriterien auf das Gemisch anzuwenden. Die Einstufung nach der akuten Toxizität erfolgt in einem mehrstufigen Verfahren und hängt davon ab, wie umfangreich die verfügbaren Informationen zu dem Gemisch selbst und zu seinen Bestandteilen sind. Übersicht 3.1.3 zeigt die einzelnen Schritte des Verfahrens.

Wurde das Gemisch geprüft, haben die Daten für das Gemisch selbst Vorrang. Stehen sie nicht zur Verfügung, ist zunächst zu prüfen, ob die Übertragungsgrundsätze (s. Kap. 2.5.3) angewendet werden können. Ist das nicht möglich, sind die Informationen, die für die einzelnen Bestandteile vorliegen, heranzuziehen. Die Berechnung der ATE für das Gemisch erfolgt mit Hilfe der Additivitätsformel (s. u.).

Falls es stichhaltige Belege für eine akute Toxizität auf mehreren Expositionswegen (oral, dermal, inhalativ) gibt, ist die Einstufung für alle relevanten Expositionswege durchzuführen.

Übersicht 3.1.3: Mehrstufiges Verfahren zur Einstufung von Gemischen bzgl. ihrer akuten Toxizität

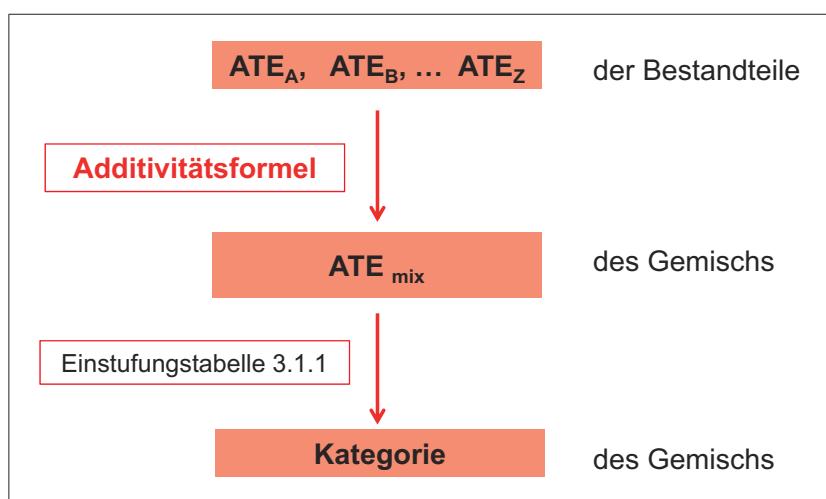


3.1.3 Berechnung der akuten Toxizität (Additivitätsformel)

Die Einstufung eines Gemisches auf der Basis seiner Bestandteile erfolgt mit Hilfe der Additivitätsformel. Je nachdem, ob Informationen zu allen oder nur zu einigen Bestandteilen vorhanden sind, sind zwei unterschiedliche Formeln zu verwenden, wobei in der zweiten Variante ein Korrekturfaktor für die unbekannten Bestandteile eingeführt wurde, um die größere Ungewissheit bzgl. der wahren Toxizität zu berücksichtigen.

Die nach den Schritten 1 bis 3 (s. Kap. 3.1.1) ermittelten Schätzwerte Akuter Toxizität jedes einzelnen Bestandteils werden – jeweils getrennt für die orale, dermale und inhalative Toxizität – in eine der Formeln 3.0 bzw. 3.1 eingesetzt.

Das Ergebnis der Berechnung ist ein Schätzwert Akuter Toxizität für das Gemisch als solches. Mit Hilfe dieses berechneten ATE wird aus der Tabelle 3.1.1 auf S. 30 die Gefahrenkategorie abgelesen, in die das Gemisch einzustufen ist. Das folgende Schema illustriert die Vorgehensweise:



Berücksichtigt werden bei der Berechnung nur die *relevanten* Bestandteile eines Gemisches, also

- die Bestandteile, deren ATE unterhalb der Einstufungsgrenze zu Kategorie 4 liegen (→ die als akut toxisch einzustufen sind), sofern deren Konzentrationen die Berücksichtigungsgrenzen für die akute Toxizität nach Tabelle 2.10 ($\geq 0,1\%$ für die Kategorien 1 bis 3 bzw. $\geq 1\%$ für Kategorie 4) überschreiten,
- Bestandteile unbekannter Toxizität in einer Konzentration $\geq 1\%$.

Unberücksichtigt bleiben somit:

- nicht toxische Bestandteile,
- alle Bestandteile, die als akut toxisch in die Kategorien 1 bis 3 eingestuft sind, in einer Konzentration $< 0,1\%$,
- alle Bestandteile, die als akut toxisch in die Kategorie 4 eingestuft sind, in einer Konzentration $< 1\%$ und
- Bestandteile unbekannter Toxizität in einer Konzentration $< 1\%$.

Für alle Bestandteile sind Daten verfügbar

Für ein Gemisch, in dem nur „Bestandteile mit bekannter akuter Toxizität“ vorliegen, gilt die nachstehende Formel:

$$\text{Formel 3.0: } \frac{100}{\text{ATE}_{\text{mix}}} = \sum_{\text{i}} \frac{C_{\text{i}}}{\text{ATE}_{\text{i}}}$$

mit C_{i} = Konzentration von Bestandteil i
 i = der einzelne Bestandteil von 1 bis n
 n = Anzahl der Bestandteile
 ATE_{i} = Schätzwert akuter Toxizität von Bestandteil i
 ATE_{mix} = berechneter Schätzwert akuter Toxizität des Gemischs

Als „Bestandteile mit bekannter akuter Toxizität“ gelten:

- Bestandteile, deren ATE-Wert bekannt ist oder als Umrechnungswert aus der Einstufung abgeleitet werden kann
- Bestandteile, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie nicht akut toxisch sind (z. B. Wasser, Zucker)
- Bestandteile, für die ein Limit-Dose-Test an der oberen Einstufungsgrenze der Kategorie 4 (s. Tab. 3.1.1 auf S. 30) keine akute Toxizität zeigt

Die Formel 3.0 ist auch dann anzuwenden, wenn ein Gemisch Bestandteile unbekannter Toxizität in einer Konzentration von insgesamt weniger als 10 % enthält.

Wenn die $\text{LD}_{50}/\text{LC}_{50}$ -Werte der Bestandteile eines Gemischs bekannt sind, müssen sie in die Formel 3.0 als ATE_{i} eingesetzt werden.

Beispiel 3.1.5:

Ein Gemisch enthält zwei akut toxische Bestandteile, deren LD_{50} -Werte bei oraler Aufnahme bekannt sind:

Bestandteil	Konzentration	LD_{50} [mg/kg]	Einstufung
Bestandteil A	40 %	400	Acute Tox. 4
Bestandteil B	12 %	30	Acute Tox. 2

Die LD_{50} -Werte sind als ATE_{i} in die Formel 3.0 einzusetzen:

$$\frac{100}{\text{ATE}_{\text{mix}}} = \frac{40}{400} + \frac{12}{30} \rightarrow \text{ATE}_{\text{mix}} = 100/(0,1+0,4) = 200$$

→ Der berechnete ATE für das Gemisch liegt im Bereich $50 < \text{ATE} \leq 300$ (s. Tabelle 3.1.1); das Gemisch wird als akut toxisch in die Kategorie 3 eingestuft und mit dem H301 gekennzeichnet.

$\text{LD}_{50}/\text{LC}_{50}$ -Werte liegen jedoch für viele Stoffe nicht für alle Expositionswägen vor. In der CLP-Verordnung sind zwei Wege vorgesehen, ATE-Werte aus anderen Informationen abzuleiten:

- Wenn für einen Bestandteil die Gefahrenkategorie oder der im Versuch ermittelte Toxizitätsbereich bekannt ist, lässt sich der Umrechnungswert nach Tabelle 3.1.2 auf S. 30 bestimmen und als ATE_{i} verwenden.

Beispiel 3.1.6:

Ein Gemisch enthält zwei akut toxische Bestandteile, deren LD₅₀-Werte bei oraler Aufnahme unbekannt sind, die aber in die Kategorien akut toxisch 2 und 4 (oral) eingestuft sind. Aus der Tabelle 3.1.2 lassen sich die Umrechnungswerte der akuten Toxizität ablesen:

Bestandteil	Konzentration	LD ₅₀ [mg/kg]	Einstufung	Umrechnungswert der akuten Toxizität
Bestandteil A	40 %	?	Acute Tox. 4	500
Bestandteil B	12 %	?	Acute Tox. 2	5

Die Umrechnungswerte sind als ATE_i in die Formel 3.0 einzusetzen:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \frac{40}{500} + \frac{12}{5} \rightarrow ATE_{mix} = 100/(0,08+2,4) = 40,32$$

→ Der berechnete ATE für das Gemisch liegt im Bereich 5 < ATE ≤ 50 (s. Tabelle 3.1.1); das Gemisch wird als akut toxisch in die Kategorie 2 (oral) eingestuft.

Ausnahme: In einem speziellen Fall führt die Anwendung der Additivitätsformel nicht zu einem korrekten Ergebnis. Hier gilt: Wenn alle relevanten Bestandteile eines Gemischs in die gleiche Gefahrenkategorie hinsichtlich einer Differenzierung der akuten Toxizität eingestuft sind (oder, was damit gleichbedeutend ist, die im Versuch ermittelten Bereiche der akuten Toxizität alle in dem gleichen Bereich liegen), dann ist auch das Gemisch in diese Kategorie einzustufen, wie das nachstehende Beispiel 3.1.7 zeigt.

Beispiel 3.1.7:

Ein Gemisch besteht zu je 50 % aus zwei Stoffen, die beide der Kategorie 2 (oral) zugeordnet sind. Nach der obigen Ausnahmeregelung ist dann auch das Gemisch in die Kategorie 2 (oral) einzustufen. Berechnet man die Einstufung des Gemischs nach der Formel 3.0, ergibt sich mit einem Umrechnungswert von 5 (= ATE_i) und einer Konzentration c_i = 50 % für jeden Stoff ein ATE-Wert des Gemischs von 5:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \frac{50}{5} + \frac{50}{5} \rightarrow ATE_{mix} = 5$$

Dies würde einer Einstufung in die Kategorie 1 entsprechen. Da diese Einstufung offensichtlich zu streng ist, umgeht man das Problem mit der oben zitierten Ausnahmeregelung.

- In speziellen Fällen lassen sich ATE-Werte durch Expertenurteil ableiten. Das Vorgehen erfordert in der Regel umfangreiche ergänzende Informationen und einen gut ausgebildeten Experten, um die akute Toxizität zuverlässig abzuschätzen (CLP Anh. I Abschn. 3.1.3.6.2.1 und „Guidance on the Application of CLP Criteria“, Abschn. 3.1.3.3.4). Liegen solche Informationen *nicht* vor, ist nach dem folgenden Ansatz zu verfahren.

Nicht für alle Bestandteile sind Daten verfügbar

Beträgt die Gesamtkonzentration der Bestandteile unbekannter Toxizität mehr als 10 %, ist die nachstehende Formel 3.1 zur Berechnung der Gemisch-ATE anzuwenden. Die Anpassung der Formel spiegelt die größere Unsicherheit hinsichtlich der wirklichen Toxizität des Gemischs wider und führt tendenziell zu einer strengeren Einstufung als die Formel 3.0.

$$\text{Formel 3.1: } \frac{100 - (\sum C_{\text{unbekannt}}, \text{ falls } > 10\%)}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

mit C_i = Konzentration von Bestandteil i
 i = der einzelne Bestandteil von 1 bis n
 n = Anzahl der Bestandteile
 ATE_i = Schätzwert akuter Toxizität von Bestandteil i
 ATE_{mix} = berechneter Schätzwert akuter Toxizität des Gemischs

Zusätzlicher Hinweis auf dem Kennzeichnungsschild und im Sicherheitsdatenblatt:

Falls ein Gemisch einen Bestandteil, für den keinerlei verwertbare Informationen vorliegen, in einer Konzentration $\geq 1\%$ enthält, lässt sich dem Gemisch kein endgültiger Schätzwert Akuter Toxizität zuordnen. In diesem Fall muss das Gemisch ausschließlich anhand der bekannten Bestandteile eingestuft werden und es muss folgenden Hinweis auf dem Kennzeichnungsetikett tragen:

„x Prozent des Gemischs bestehen aus einem oder mehreren Bestandteilen unbekannter Toxizität“.

Beispiel 3.1.8: Orale Toxizität eines Gemischs mit 5 Bestandteilen

Bestandteil	Daten	Konzentration		ATE_i
Bestandteil 1	LD ₅₀ oral Ratte: 125 mg/kg	4 %	$C_1 = 4$	$ATE_1 = 125$
Bestandteil 2	keine Daten vorhanden	92 %		
Bestandteil 3	LD ₅₀ oral Ratte: 1500 mg/kg	3 %	$C_3 = 3$	$ATE_3 = 1500$
Bestandteil 4	keine Daten vorhanden	0,9 %		kein relevanter Bestandteil
Bestandteil 5	LD ₅₀ oral Ratte: 10 mg/kg	0,2 %	$C_5 = 0,2$	$ATE_5 = 10$

Nach der Übersicht 3.1.3 auf S. 33 ist folgendermaßen vorzugehen:

1. Es sind keine Prüfdaten für das Gemisch selbst vorhanden. Folglich ist eine Einstufung aufgrund von Stoffkriterien nicht möglich.
2. Da es keine ähnlichen Gemische gibt, sind die Übertragungsgrundsätze nicht anwendbar.
3. Das Gemisch muss auf der Basis seiner Bestandteile eingestuft werden.
4. Feststellung der „relevanten Bestandteile“:

Der Bestandteil 4 muss nicht berücksichtigt werden, da er in einer Konzentration unter 1 % nicht als „relevant“ angesehen wird.

Der Bestandteil 5 geht in die Rechnung ein, weil seine Konzentration zwar unterhalb des Grenzwertes von 1 % für die „relevanten Bestandteile“, aber mit 0,2 % größer ist als der Berücksichtigungsgrenzwert für einen Kategorie 2-Stoff von 0,1 % (s. Tab. 2.10 auf S. 26).

5. Feststellung der Gesamtkonzentration der Bestandteile unbekannter Toxizität:
 Da Bestandteil 4 nicht berücksichtigt wird, bleibt nur Bestandteil 2 als Bestandteil unbekannter Toxizität
 $\rightarrow C_{unbekannt} = 92\%$

Da die Gesamtkonzentration der Bestandteile unbekannter Toxizität über 10 % liegt, ist die Formel 3.1 anzuwenden. Die LD₅₀-Werte können direkt als ATE-Werte eingesetzt werden:

$$\frac{100 - C_{unbekannt}}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i} \rightarrow \frac{100 - 92}{ATE_{mix}} = \frac{4}{125} + \frac{3}{1500} + \frac{0,2}{10} = 0,054$$

$$\rightarrow ATE_{mix} = (100 - 92)/0,054 = 148,15$$

6. Vergleich des berechneten ATE_{mix} von 148 mit den Kriterien in Tabelle 3.1.1 → Kategorie 3
 Das Gemisch ist in die Gefahrenklasse Akute Toxizität, Kategorie 3 (oral) einzustufen.
7. Da es mehr als 1 % Bestandteile unbekannter Toxizität enthält, ist es zusätzlich mit dem Hinweis: „92 Prozent des Gemischs bestehen aus einem oder mehreren Bestandteilen unbekannter Toxizität“ zu kennzeichnen.

Beispiel 3.1.9A: Inhalative Toxizität eines Aerosols

Gegeben ist ein Gemisch, das als Aerosol (Nebel) eingesetzt wird.

Bestandteil	Daten/Einstufung	Konz.	ATE _i
Bestandteil 1 (fest)	kein LC-Wert, aber in Kategorie 4 eingestuft	6 %	Umrechnungswert nach Tab. 3.1.2: UW = ATE ₁ = 1,5
Bestandteil 2 (fest)	LC ₅₀ inh. Rate: 0,6 mg/l/4 h (Staub)	11 %	ATE ₂ = LC ₅₀ = 0,6 mg/l/4h
Bestandteil 3 (fest)	LC ₅₀ inh. Rate: 6 mg/l/4 h (Staub)	10 %	bleibt unberücksichtigt, da nach Tab. 3.1.1 keine Einstufung erforderlich
Bestandteil 4 (flüssig)	LC ₅₀ inh. Rate: 11 mg/l/4 h (Dampf) → Kategorie 4	40 %	Umrechnungswert nach Tab. 3.1.2: UW = ATE ₄ (Nebel) = 1,5
Bestandteil 5	-	33 %	Wasser, bleibt unberücksichtigt, da nicht toxisch

Nach dem Schema in Übersicht 3.1.3 auf S. 33 ist folgendermaßen vorzugehen:

1. Es sind keine Prüfdaten für das Gemisch selbst vorhanden. Folglich ist eine Einstufung aufgrund von Stoffkriterien nicht möglich.
2. Da es keine ähnlichen Gemische gibt, sind die Übertragungsgrundsätze nicht anwendbar.
3. Das Gemisch muss auf der Basis seiner Bestandteile eingestuft werden.
4. Da sich die Einstufung nur auf die Aerosolphase, also Nebel, bezieht, kann der LC₅₀ für den Bestandteil 4 als Dampf nicht direkt als ATE_i in die Formel eingesetzt werden. Angenommen, das Expertenurteil lässt zu, dass der Wert extrapoliert wird: Der Wert für die Dampfphase entspricht nach Tabelle 3.1.1 einer Einstufung in die Kategorie 4; für diese wird mit Hilfe der Tabelle 3.1.2 für die Nebelphase ein Umrechnungswert von 1,5 bestimmt.
5. Da Informationen zu allen Bestandteilen vorliegen, kann die Formel 3.0 angewendet werden.

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \frac{6}{1,5} + \frac{11}{0,6} + \frac{40}{1,5} = 49 \quad \rightarrow ATE_{mix} = 2,04 \text{ mg/l/4 h (Nebel)} \rightarrow \text{Kategorie 4}$$

Das Gemisch wird hinsichtlich der Inhalationstoxizität in die Kategorie 4 eingestuft. Die Einstufung beruht ausschließlich auf der Berechnung der Aerosolphase, nicht der Dampfphase.

Beispiel 3.1.9B: Inhalative Toxizität in der Dampfphase

Gegeben ist ein Gemisch mit den gleichen Bestandteilen wie in Beispiel 3.1.9A. Doch wird hier nicht die Exposition gegenüber der Aerosolphase, sondern gegenüber der Dampfphase betrachtet.

Bestandteile	Daten/Einstufung	Konz.	ATE _i
Bestandteil 1 (fest)	kein LC-Wert, aber in Kategorie 4 eingestuft	6 %	Nicht sublimierbarer Feststoff, in der Dampfphase nicht vorhanden
Bestandteil 2 (fest)	LC ₅₀ inh. Rate: 0,6 mg/l/4 h (Staub)	11 %	wie Bestandteil 1, bleibt unberücksichtigt
Bestandteil 3 (fest)	LC ₅₀ inh. Rate: 6 mg/l/4 h (Staub)	10 %	bleibt unberücksichtigt, da nach Tab. 3.1.1 keine Einstufung erforderlich
Bestandteil 4 (flüssig)	LC ₅₀ inh. Rate: 11 mg/l/4 h (Dampf) → Kategorie 4	40 %	ATE ₄ = LC ₅₀ = 11
Bestandteil 5	-	33 %	Wasser, bleibt unberücksichtigt, da nicht toxisch