

Domenico Maria Cavallo<sup>1</sup>, Andrea Cattaneo<sup>2</sup>, Claudio Colosio<sup>2</sup>, Angelo Moretto<sup>2</sup>, Paolo Carrer<sup>2</sup>,  
Giovanni Battista Bartolucci<sup>3</sup>

## I valori limite per agenti chimici alla luce del Regolamento REACH

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze ed Alta Tecnologia, Università degli Studi dell'Insubria e Melete Srl, AIDII

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina del Lavoro Università degli Studi di Milano e Melete Srl

<sup>3</sup> Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova, AIDII

**RIASSUNTO.** Il Regolamento Europeo N.1907/2006 (REACH - Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHemicals) impegna le imprese che fabbricano e importano sostanze chimiche a valutare i rischi derivati dal loro uso ed a prendere le misure necessarie per gestire i rischi individuati. La relazione sulla sicurezza chimica prevede un'accurata valutazione dei pericoli per la salute umana e per l'ambiente utile a predisporre uno scenario di esposizione per gli usi identificati della sostanza. Uno scenario d'esposizione è l'insieme delle condizioni che descrivono il modo in cui la sostanza è fabbricata o utilizzata durante il suo ciclo di vita e il modo in cui il fabbricante o l'importatore controlla o raccomanda agli utilizzatori a valle di controllare l'esposizione delle persone e dell'ambiente. Le imprese necessitano quindi di competenze specifiche. Lo spettro del rischio tossicologico è estremamente variegato, le informazioni richieste sono in taluni casi molto complesse e richiedono indubbiamente un'approfondita conoscenza in ambito tossicologico industriale ed ambientale. La competenza e l'esperienza di tossicologia del Medico del Lavoro in questo caso possono diventare utili anche in campo ambientale così come un'altra figura esperta di fondamentale rilevanza è l'igienista occupazionale che sviluppa gli scenari di esposizione per i lavoratori ed utilizza la sua esperienza anche per gli scenari di esposizione per il consumatore. Si prevede un ovvio coinvolgimento di medici tossicologi ed igienisti occupazionali pubblici per compiti di controllo e verifica delle relazioni sulla sicurezza chimica e, a livello locale, anche della correttezza delle schede di sicurezza che da questa derivano.

**ABSTRACT.** *The European Regulation 1907/2006 (REACH - Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) obliges manufacture companies and import chemicals to assess the risks arising from their use and to take the necessary measures to manage the risks identified. The Chemical Safety Report provides an accurate assessment of hazards to human health and the environment necessary to prepare an exposure scenario for the "identified uses" of the substance. An exposure scenario is the set of conditions that describe how the substance is manufactured or used during its life cycle and how the manufacturer or importer controls, or recommends downstream users to control the "exposure to humans and the environment. Firms therefore need specific skills. The spectrum of toxicological risk is extremely large, the information required in some cases are very complex and undoubtedly require a thorough knowledge in toxicology and environmental industry. The expertise and experience in toxicology of the occupational physician in this case may become useful in the environmental field as well as another familiar figure of relevant importance is the occupational hygienist who develop exposure scenarios for workers and their*

### Introduzione

Gli studi tossicologici su sistemi bersaglio sono generalmente condotti utilizzando differenti dosi di tossico capaci di coprire un largo intervallo di concentrazioni. I risultati di ogni studio mostrano generalmente, ma non sempre, effetti dannosi ad alte dosi, ed effetti lievi a basse dosi. Se la sostanza è tossica sarà così identificata la dose alla quale gli effetti dannosi compaiono (livello di effetto EL). La natura e la severità degli effetti osservati varierà con il tipo di test, il tempo di esposizione, la specie bersaglio il che mette in discussione qualunque trasferimento conclusivo da una specie ad un'altra. Lo studio identificherà anche la dose massima alla quale non si osservano effetti (livello di nessun effetto osservato NOEL). Così da studi di tossicità condotti in modo diverso potranno risultare differenti valori di NOEL: la valutazione del rischio dovrebbe basarsi sullo studio più sensibile che fornisce il minimo valore di NOEL. Qualche volta il termine NOEL è sostituito da NOAEL dove la lettera A sta per *averso*, indicando con essa il carattere dell'effetto, rispetto ad un effetto non nocivo. I risultati di studi di tossicità possono essere usati in due modi diversi: per predire livelli sicuri di esposizione dell'uomo e per predire livelli potenzialmente tossici e la natura probabile degli effetti dannosi. Nel primo caso i risultati degli studi di tossicità possono essere usati per predire la più elevata quantità di un tossico assorbito su base giornaliera da un essere umano senza alcun danno sostanziale. Talvolta tale quantità viene riferita all'unità di peso del soggetto e viene assunta come pari al NOEL diviso per 100: ciò al fine di una maggiore garanzia a protezione degli esposti, tenuto conto che gli esseri umani possono essere più sensibili ai tossici degli animali utilizzati nei test di tossicità a causa di differenze tossicocinetiche e tossicodinamiche nell'iter di un tossico (adsorbimento, metabolizzazione, escrezione per la tossicocinetica, attività contro la cellula, i tessuti, gli organi per la tossicodinamica). Nel secondo caso i risultati degli studi della tossicità possono essere usati per predire la natura di effetti nocivi che si possono registrare negli esseri umani ed a quali livelli di esposizione tali danni si possano registrare. Molti tipi di effetto nocivo per un particolare tossico si osservano soltanto al di sopra di una certa dose, il cui valore però può variare al variare della specie e della

*uses experience for the exposure scenarios for the consumer. It provides an obvious involvement of medical toxicologists and occupational hygienists for public tasks of control and inspection of chemical safety reports and, locally, even the accuracy of risk that arise from this.*

*Key words: REACH, OEL, DNEL.*

durata dell'esposizione. Per la maggior parte degli effetti tossici prodotti da un particolare composto c'è un valore di esposizione al di sotto del quale gli effetti nocivi non si osservano. Per i composti cancerogenici differenti approcci ci dicono se ci sia un reale rischio di cancro ai valori di esposizione che realisticamente possono essere del tipo di quelli incontrati dagli esseri umani. Tali approcci si basano usualmente su curve dose/risposta, ottenute durante test animali. Queste curve relazionano l'incidenza del cancro alle variabilità delle dosi giornaliere assunte per tutta la vita. Una varietà di modelli matematici può essere applicata alla curva dose-risposta per arrivare ad una stima del rischio. I modelli matematici sono generalmente considerati conservativi, fornendo una stima del rischio che non soltanto eccede sul fronte della sicurezza, ma può considerevolmente sovrastimare il rischio probabile per gli esseri umani. A causa delle limitazioni nei test sperimentali di cancerogenità animale e nei modelli, alcuni responsabili del rischio non vedono nell'approccio in precedenza indicato un'appropriate via per la stima del rischio umano. Se un composto si rivela genotossico tali responsabili possono decidere che l'esposizione degli esseri umani ad esso dovrebbe essere bassa quanto ragionevolmente prevedibile. Misure adeguate devono essere assunte per ridurre o eliminare l'esposizione. È evidente che i limiti fissati su tali basi possono implicare rischi diversi per sostanze di differente attività.

**REACH:** nel testo del Regolamento e negli allegati di definiscono le disposizioni generali relative alla valutazione delle sostanze e all'elaborazione delle relazioni sulla sicurezza chimica; le schede dati di sicurezza; i criteri per le sostanze registrate in quantitativi compresi tra 1 e 10 tonnellate; le prescrizioni in materia di informazioni di standard per le sostanze fabbricate o importate per le diverse fasce di tonnellaggio; l'elenco delle sostanze coperte da esenzione dall'obbligo di registrazione, e delle sostanze soggette ad autorizzazione obbligatoria.

Ogni dichiarante ha l'obbligo di consegnare all'Agenzia per la pre-registrazione le seguenti informazioni: nome della sostanza secondo la nomenclatura IUPAC, o altri nomi chimici internazionali; altri nomi (di solito nome comune, nome commerciale, abbreviazione); n° EINECS, n° CAS<sup>1</sup>, se disponibili; altri codici di identificazione, se disponibili; nome del dichiarante potenziale, in-

dirizzo, nome della persona referente; scadenza prevista per la registrazione; fascia di tonnellaggio annua prodotta/importata; sostanza/e che si intende utilizzare per un approccio "Read across" dei dati o per applicare modelli tipo QSAR. La registrazione<sup>2</sup> di una sostanza dovrà essere corredata dalla seguente documentazione: un fascicolo tecnico contenente l'identità del o dei fabbricanti o importatori; l'identità della sostanza; informazioni sulla fabbricazione e sull'uso o sugli usi della sostanza, tali informazioni si riferiscono a tutti gli usi identificati del dichiarante e se opportuno le pertinenti categorie d'uso e d'esposizione; la classificazione e l'etichettatura della sostanza; istruzioni sulla sicurezza d'uso della sostanza; sommari di studio o sommari esaurienti di studio laddove richiesto delle informazioni risultanti dall'applicazione degli allegati da VII a XI del regolamento REACH (prescrizioni in materia di informazioni standard da comunicare ai fini della registrazione e della valutazione); un'indicazione che specifichi se le informazioni trasmesse sono state esaminate da un consulente tecnico che è stato scelto dal fabbricante o dall'importatore e che ha una adeguata esperienza; proposte di sperimentazioni se del caso; per sostanze in quantitativi compresi tra 1 e 10 tonnellate, informazioni in merito all'esposizione; una richiesta nel caso in cui il fabbricante o l'importatore non vogliano che siano rese disponibili su internet le proprie informazioni, corredata dei motivi per cui la pubblicazione di tali informazioni potrebbe danneggiare i loro interessi commerciali o quelli di altre parti interessate. Una relazione sulla sicurezza chimica (quando la sostanza è prodotta o importata in quantitativi pari o superiori a 10 tonnellate all'anno. L'Autorizzazione verrà rilasciata dalla Commissione europea se il rischio per la salute umana o per l'ambiente che l'uso di una sostanza comporta a motivo delle proprietà intrinseche è adeguatamente controllato in una Valutazione sulla Sicurezza Chimica e documentato nella Relazione sulla Sicurezza Chimica dal richiedente. Con l'entrata in vigore del regolamento REACH è obbligo effettuare una valutazione della sicurezza chimica (Chemical Safety Assessment) e compilare una rispettiva relazione sulla sicurezza chimica (Chemical Safety Report) per tutte le sostanze soggette a registrazione in quantitativi pari o superiori a 10 tonnellate all'anno per dichiarante<sup>3</sup>. La valutazione della sicurezza chimica più precisamente è basata su un raffronto degli effetti nocivi potenziali di una sostanza con l'esposizione conosciuta o ragionevolmente prevedibile dell'uomo e/o dell'ambiente a tale sostanza, in considerazione delle misure di gestione dei rischi e delle condizioni operative attuate e raccomandate. L'insieme di queste informazioni da origine a quelli che vengono definiti: Scenari di Esposizione (ES = Exposure Scenarios). Gli scenari di esposizione vengono realizzati dal produttore/importatore per ogni singola sostanza o preparato du-

<sup>1</sup> CAS = Chemical Abstract Service; è un identificativo numerico che individua in maniera univoca un composto chimico. Il Chemical Abstract Service, una divisione dell'American Chemical Society, assegna questi identificativi ad ogni sostanza chimica descritta in letteratura. Attualmente oltre 30 milioni di composti hanno ricevuto un numero CAS e circa 7000 vengono aggiunti ogni giorno.

<sup>2</sup> La documentazione per la registrazione sarà comunque uguale sia per le sostanze "non phase in" che "phase in".

<sup>3</sup> Sotto le dieci tonnellate all'anno per dichiarante la valutazione della sicurezza chimica non è obbligatoria, la registrazione deve essere corredata delle informazioni standard descritte nell'allegato VI.

rante la valutazione della sicurezza chimica. Tutte le informazioni devono essere formalizzate in una scheda di dati di sicurezza (MSDS = Material Safety Data Sheet) che diventa obbligatoria nel suo formato (Allegato II del regolamento REACH) nel caso di sostanze pericolose, ma che è oggi comunque il mezzo più usato per la trasmissione di qualunque informazioni sulle sostanze. Tale scheda di dati di sicurezza (Estesa agli Scenari di Esposizione) costituisce un meccanismo per poter trasmettere le informazioni di sicurezza appropriate sulle sostanze e sui preparati (comprese le informazioni inserite nella relazione sulla sicurezza chimica) all'utilizzatore o agli utilizzatori situati immediatamente a valle nella catena di approvvigionamento, in modo da fornire una completa informazione sui pericoli e renderne sicuro l'impiego raccomandando l'applicazione delle misure per ridurre i rischi identificati. Gli scenari di esposizione devono portare a descrivere le misure idonee per la gestione dei rischi per tutti i diversi specifici processi o usi di una sostanza. Uno scenario d'esposizione può di conseguenza coprire una vasta gamma di processi o usi diventando quello che viene definito all'interno del regolamento una: "categorie d'esposizione".

### Valutazione della Sicurezza Chimica (CSA)

Una valutazione della sicurezza chimica effettuata dal fabbricante o dall'importatore di una sostanza comprende le fasi seguenti: valutazione dei pericoli per la salute umana; valutazione dei pericoli che le proprietà fisico-chimiche presentano per la salute umana; valutazione dei pericoli per l'ambiente; valutazione PBT e vPvB. Se con l'analisi dei risultati delle prime 4 fasi il fabbricante o importatore conclude che la sostanza o il preparato risponde ai criteri di classificazione come sostanza pericolosa a norma della direttiva 67/548/CEE o della direttiva 1999/45/CE o che si tratta di una sostanza PBT o vPvB (Allegato XIII del regolamento REACH), la valutazione della sicurezza chimica deve anche comprendere le ulteriori fasi.

### Valutazione dei pericoli per la salute umana

Scopo della valutazione dei pericoli per la salute umana è quello di stabilire i livelli di esposizione della sostanza. Questo livello di esposizione è noto come livello derivato senza effetto (DNEL = Derived-No-Effect-Level). La valutazione dei pericoli per la salute umana prende in considerazione il profilo tossicocinetico (ADME) della sostanza e i seguenti gruppi di effetti: effetti acuti (tossicità acuta, irritazione a pelle, occhi e vie respiratorie e corrosività); sensibilizzazione (a pelle e sistema respiratorio); tossicità a dose ripetuta (effetti cronici); effetti CMR (cancerogenicità, mutagenicità e tossi-

icità per la riproduzione). Sulla base di altre informazioni disponibili ovviamente altri effetti sono considerati se necessario. La valutazione dei pericoli si articola in 4 fasi principali: raccolta e valutazione e di informazioni sull'animale; raccolta e valutazione di informazioni sull'uomo; classificazione ed etichettatura; determinazione del DNEL. Nella raccolta e valutazione delle informazioni<sup>4</sup> vengono identificati tutti i dati conosciuti a riguardo dei pericoli connessi con il loro effetto con l'obiettivo di determinare la relazione quantitativa dose (concentrazione) - risposta (effetto). Nella raccolta dei dati e nella presentazione della valutazione sulla sicurezza chimica all'interno del CSR vengono identificate le diverse fonti: test in vitro, in vivo e altre. I risultati dei test (ad esempio DL50, NO(A)EL o LO(A)EL<sup>5</sup>) e le condizioni in cui essi sono stati realizzati (ad esempio la durata dei test o la via di somministrazione della dose), e le altre informazioni pertinenti sono presentati in unità di misura riconosciute a livello internazionale per quell'effetto. La fase 4 è il fulcro della valutazione dei pericoli per la salute umana ed è realizzata integrando i risultati delle prime tre fasi. Il DNEL è quello che viene utilizzato dai produttori, importatori e utilizzatori a valle per dimostrare che la produzione, l'importazione e l'uso della sostanza non abbia effetti avversi sulla salute umana e che i rischi siano adeguatamente controllati. Tecnicamente utilizzando il valore del DNEL è possibile dimostrare che l'esposizione identificata per la sostanza sia sotto un sicuro livello di esposizione basato sulla sicurezza e sulla salute ("safe, health-based exposure level"). La determinazione del DNEL è fondamentale nella valutazione della sicurezza chimica al fine della protezione della salute umana perché è difatti il punto di partenza per la caratterizzazione del rischio all'interno della valutazione della sicurezza chimica e viene utilizzato anche per la comunicazione dei pericoli legati alle sostanze all'interno della scheda di dati di sicurezza. Il DNEL è un concetto nuovo nella valutazione del rischio, ed è una sorta di complessivo NO(A)EL per una data esposizione (via d'esposizione, durata e frequenza) e per una data popolazione umana esposta. Nell'individuazione del DNEL si tiene conto di alcuni parametri influenti: l'incertezza che deriva dalla variabilità dei dati sperimentali e dalle variazioni nelle e tra le specie; la natura e la gravità dell'effetto; la sensibilità della (sub)popolazione umana a cui si riferiscono le informazioni quantitative e/o qualitative sull'esposizione. Per coprire le variabilità e le incertezze che ci sono nella valutazione di dati sperimentali di effetto rispetto alle reali situazioni di esposizione umana il regolamento stabilisce l'uso obbligatorio dei fattori di valutazione (AF = Assessment Factor) utili a correggere e ad assumere le giuste precauzioni nel calcolo del DNEL. I fattori di valutazione devono essere applicati direttamente sul calcolo del DNEL come indica la formula:

$$DNEL = N(L)OAEL/Overall AF$$

<sup>4</sup> In linea generale informazioni non sull'uomo, ma se sono presenti in letteratura o sono svolti alcuni test si valutano anche le informazioni direttamente sull'uomo.

<sup>5</sup> DL50 = dose-letale 50% degli individui; NO(A)EL = No-Observed-(Adverse)-Effect Level; LO(A)EL = Lowest-Observed-(Adverse)-Effect Level.

Per rispettare il principio di precauzione del regolamento è stabilito che il più basso valore di DNEL calcolato per le diverse vie d'esposizione, effetti e popolazioni è utilizzato per la successiva caratterizzazione del rischio e per la comunicazione a valle della catena d'approvvigionamento<sup>6</sup>. Per determinati "end point", specialmente mutagenicità e cancerogenicità, le informazioni disponibili per una sostanza possono non consentire di stabilire una soglia e quindi un preciso DNEL (sostanze definite "non threshold"). In questo caso viene considerato che persino a un bassissimo livello di esposizione il rischio residuo non può essere escluso e nella valutazione della sicurezza chimica viene utilizzato il valore del DAEL (Derived Acceptable Effect Level) al posto del DNEL. Invece per la derivazione del DNEL per tutte le altre sostanze dove può essere stabilito un limite di soglia preciso nella curva dose-risposta (sostanze definite: "threshold") è proposto dal regolamento un approccio a gradi, il quale sopporta diversi livelli crescenti di approfondimento e specificità, in base alla diversa fascia di tonnellaggio, e quindi di informazioni richieste, nella quale la sostanza è inclusa. Nell'approccio a gradi il primo step richiede il calcolo di un "semplice DNEL" ("simple" DNEL) di facile derivazione, ideale per non esperti nel settore e soprattutto attuabile con bassi costi a favore delle piccole medie imprese; con lo scopo anche di offrire un primo screening della valutazione dei pericoli potenziali. Il grado 2 richiede uno "standard DNEL", e nei gradi 3 e 4 sempre più specifici DNELs (vie d'esposizione e periodo d'esposizione specifici) e rispettive differenti tipologie di dati sono pretese. Nella realtà possono anche capitare alcuni casi di esposizione combinata: vie differenti di esposizione per lo stesso target di popolazione. Per questi casi sono state prodotte delle linee guida che aiutano a valutare i pericoli per la salute umana e il rispettivo rischio chimico combinato. Ad esempio per la classe dei lavoratori spesso si ha un'esposizione dermica associata anche a un'esposizione per via inalatoria, e il corrispondente DNEL dovrà essere derivato in modo tale da coprire entrambe le vie d'esposizione, in una sorta di esposizione globale ("aggregated internal exposure"). Infine per quanto riguarda gli effetti sulla salute un DNEL dovrebbe essere calcolato sia sugli effetti sistemici che locali<sup>7</sup>. Per concludere il calcolo dei DNELs, come visto sopra, deve prendere in considerazione molteplici variabili per ottenere un risultato affidabile e sicuro, e spesso i dati da utilizzare sono difficilmente ricavabili e di complicato impiego. La valutazione dell'esposizione comprende le due seguenti fasi: creazione di scenari d'esposizione o creazione di pertinenti categorie d'uso e d'esposizione; stima dell'esposizione. Gli scenari d'esposizione costituiscono il punto fondamentale del processo di realizzazione di una valutazione della

sicurezza chimica. La novità introdotta con il regolamento REACH nella valutazione dell'esposizione è l'interattività del processo. In modo particolare uno scenario d'esposizione abbraccia, se necessario, una descrizione degli elementi seguenti: **Condizioni operative**: i processi coinvolti, compresa la forma fisica sotto cui la sostanza è fabbricata, trasformata e/o utilizzata; le attività dei lavoratori relative a tali processi e la durata e la frequenza della loro esposizione alla sostanza; le attività dei consumatori e la durata e la frequenza della loro esposizione alla sostanza; la durata e la frequenza delle emissioni della sostanza nei vari comparti ambientali e i sistemi di trattamento delle acque reflue e la diluizione nel comparto ambientale ricevente.

**Misure di gestione dei rischi**: le misure di gestione dei rischi per ridurre o evitare l'esposizione diretta o indiretta della popolazione (compresi i lavoratori e i consumatori) e dei vari comparti ambientali alla sostanza; le misure di gestione dei rifiuti per ridurre o evitare l'esposizione della popolazione e dell'ambiente alla sostanza durante lo smaltimento e/o il riciclaggio dei rifiuti. Di particolare interesse è anche l'uso di modelli previsionali appropriati per la stima dei livelli d'esposizione nei settori ambientali e occupazionali. Un modello previsionale può essere descritto come un insieme di relazioni matematiche che cercano di simulare i processi che avvengono in un sistema ambientale (ripartizione, trasporto e trasformazione), allo scopo di fornire dati qualitativi e/o quantitativi sul destino di una sostanza introdotta nell'ambiente. Per ogni scenario d'esposizione, i rischi per le persone e l'ambiente possono essere considerati adeguatamente controllati, nell'intero ciclo di vita della sostanza risultante dalla fabbricazione o dagli usi identificati, se: i livelli d'esposizione stimati (per l'uomo e per l'ambiente) non superano il DNEL o la PNEC; la probabilità e la gravità di un evento che si produca a causa delle proprietà fisico-chimiche della sostanza sono trascurabili.

## Bibliografia

- 1) Regolamento (CE) N.1907/2006.
- 2) Ahrens A, Traas TP. Environmental exposure scenarios: development, challenges and possible solutions. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 17, S7-S15, 2007.
- 3) Creely KS, Tickner J, Soutar AJ, Hughson GW, Pryde DE, Warren ND, Rae R, Money C, Phillips A, Cherie JW. Evaluation and Further Development of EASE Model 2.0. *Ann Occup Hyg* Vol. 49, No. 2, pp. 135-145, 2005.
- 4) Wormuth M, Demou E, Scheringer M, Hungerbühler K. Assessments of Direct Human Exposure, The Approach of EU Risk Assessments Compared to Scenario-Based. *Risk Assessment - Risk Analysis* Vol. 27, No. 4, 2007.
- 5) Blaauboer BJ, andersen ME. The need for a new toxicity testing and risk analysis paradigm to implement REACH or any other large scale testing initiative. *Arch Toxicol* 81:385-387, 2007.

**Richiesta estratti:** [domenico.cavallo@uninsubria.it](mailto:domenico.cavallo@uninsubria.it)

<sup>6</sup> Per lo stesso motivo viene richiesto di calcolare principalmente il DNEL per esposizioni a lungo termine, solitamente più basso rispetto ai rispettivi DNEL a medio e breve termine.

<sup>7</sup> Per la via d'esposizione per inalazione il DNEL è espresso solamente in mg/m<sup>3</sup>, perciò non vi è differenza tra gli effetti sistemici e locali; mentre per la via dermica la dose degli effetti locali viene espressa in mg/cm<sup>2</sup> e per gli effetti sistemici in mg/giorno o in mg/Kg corpo/giorno, perciò il DNEL può essere derivato per entrambi gli effetti.