



Il Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali

e

il Ministro della Salute

VISTO il decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e successive modificazioni, recante "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro";

VISTO, in particolare, l'articolo 232, del predetto decreto legislativo n. 81 del 2008;

VISTA la direttiva 2017/164/UE della Commissione del 31 gennaio 2017, che definisce un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica la direttiva 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione;

SENTITO il Ministro dello sviluppo economico;

SENTITO il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici, di cui all'articolo 232, comma 1, del decreto legislativo n. 81 del 2008;

SENTITE le Parti sociali nell'incontro del 17 luglio 2019;

VISTA l'intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, acquisita nella riunione del [.....];

RITENUTO necessario procedere alla sostituzione dell'Allegato XXXVIII al decreto legislativo n. 81 del 2008, aggiornandone il contenuto in conformità con le disposizioni contenute nelle citate direttive;

DECRETANO



Il Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali

e

il Ministro della Salute

Art. 1

1. In attuazione della direttiva 2017/164/UE della Commissione del 31 gennaio 2017, che definisce un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale per gli agenti chimici in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica la direttiva 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione, l'Allegato XXXVIII al decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e successive modificazioni è sostituito dall'elenco allegato al presente decreto, che riporta i nuovi valori indicativi di esposizione professionale per gli agenti chimici.

Art. 2

1. Per le sole attività sotterranee in miniera e in galleria, i valori limite per il monossido di azoto, il biossido di azoto e il monossido di carbonio si applicano dal 22 agosto 2023.
2. Dall'applicazione del presente decreto non derivano nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto è pubblicato sul sito internet istituzionale del Ministero del lavoro e delle politiche sociali all'indirizzo www.lavoro.gov.it - sezione pubblicità legale e ne viene dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma,

Il Ministro del lavoro e delle politiche sociali

Il Ministro della salute

Allegato XXXVIII
Valori limite di esposizione professionale

N. CE ⁽¹⁾	CAS ⁽²⁾	NOME DELL'AGENTE CHIMICO	VALORI LIMITE				NOTAZIONE ⁽³⁾
			8 ore ⁽⁴⁾		Breve Termine ⁽⁵⁾		
			mg/m ³ ⁽⁶⁾	ppm ⁽⁷⁾	mg/m ³ ⁽⁶⁾	ppm ⁽⁷⁾	
252-104-2	34590-94-8	1-(3-methoxypropoxy)propan-1-ol	308	50	—	—	Cute
208-394-8	526-73-8	1,2,3-Trimetilbenzene	100	20	—	—	—
204-428-0	120-82-1	1,2,4-Triclorobenzene	15,1	2	37,8	5	Cute
202-436-9	95-63-6	1,2,4-Trimetilbenzene	100	20	—	—	—
204-661-8	123-91-1	1,4-Diossano	73	20	—	—	Cute
203-400-5	106-46-7	1,4-Diclorobenzene, p-Diclorobenzene	12	2	60	10	Cute
203-961-6	112-34-5	2-(2-Butossietossi)etanolo	67,5	10	101,2	15	—
203-906-6	111-77-3	2-(2-Metossietossi)etanolo	50,1	10	—	—	Cute
205-483-3	141-43-5	2-Amminoetanolo	2,5	1	7,6	3	Cute
203-933-3	112-07-2	2-Butossietilacetato	133	20	333	50	Cute
203-234-3	104-76-7	2-etilesan-1-olo	5,4	1	—	—	—
203-804-1	110-80-5	2-Etossi etanolo	8	2	—	—	Cute
203-839-2	111-15-9	2-Etossietil acetato	11	2	—	—	Cute
203-603-9	108-65-6	2-Metossi-1-metiletilacetato	275	50	550	100	Cute
203-713-7	109-86-4	2-Metossietanolo	—	0,5	—	—	Cute
203-772-9	110-49-6	2-Metossietil acetato	—	0,5	—	—	Cute
208-793-7	541-85-5	5-Metileptano-3-one	53	10	107	20	—
203-737-8	110-12-3	5-metilesan-2-one	95	20	—	—	—
210-946-8	626-38-0	Acetato di 1-metilbutile	270	50	540	100	—
	620-11-1	Acetato di 3-amile	270	50	540	100	—
205-500-4	141-78-6	Acetato di etile	734	200	1468	400	—
204-662-3	123-92-2	Acetato di isoamile	270	50	540	100	—
211-047-3	628-63-7	Acetato di pentile	270	50	540	100	—
	625-16-1	Acetato di terz-amile	270	50	540	100	—
203-545-4	108-05-4	Acetato di vinile	17,6	5	35,2	10	—
200-662-2	67-64-1	Acetone	1210	500	—	—	—
200-835-2	75-05-8	Acetonitrile	35	20	—	—	Cute
200-580-7	64-19-7	Acido acetico	25	10	50	20	—
201-177-9	79-10-7	Acido acrilico, Acido prop-2-enoico	29	10	59 ⁽¹⁴⁾	20 ⁽¹⁵⁾	Cute
233-113-0	10035-10-6	Acido bromidrico	—	—	6,7	2	—
231-595-7	7647-01-0	Acido cloridrico	8	5	15	10	—
231-634-8	7664-39-3	Acido fluoridrico	1,5	1,8	2,5	3	—
200-579-1	64-18-6	Acido formico	9	5	—	—	—
231-714-2	7697-37-2	Acido nitrico	—	—	2,6	1	—
231-633-2	7664-38-2	Acido ortofosforico	1	—	2	—	—
205-634-3	144-62-7	Acido ossalico	1	—	—	—	—
201-176-3	79-09-4	Acido propionico	31	10	62	20	—
231-977-3	7783-06-4	Acido solfidrico	7	5	14	10	—
231-639-5	7664-93-9	Acido solforico (nebulizzazione) ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾	0,05	—	—	—	—
205-480-7	141-32-2	Acrilato di n-butile	11	2	53	10	—
203-453-4	107-02-8	Acroleina, Acrilaldeide, Prop-2-enale	0,05	0,02	0,12	0,05	—
203-470-7	107-18-6	Alcole alilico	4,8	2	12,1	5	Cute
200-521-5	61-82-5	Amitolo	0,2	—	—	—	—
231-635-3	7664-41-7	Ammoniaca anidra	14	20	36	50	—
204-696-9	124-38-9	Anidride carbonica	9000	5000	—	—	—
231-195-2	7446-09-5	Anidride solforosa	1,3	0,5	2,7	1	—
231-131-3		Argento (composti solubili come Ag)	0,01	—	—	—	—
231-131-3	7440-22-4	Argento metallico	0,1	—	—	—	—
247-852-1	26628-22-8	Azoturo di sodio	0,1	—	0,3	—	Cute
		Bario (composti solubili come Ba)	0,5	—	—	—	—
233-272-6	10102-44-0	Biossido di azoto	0,96	0,5	1,91	1	—
201-245-8	80-05-7	Bisfenolo A, 4,4'-Isopropilidenedifenolo	2 ⁽¹²⁾	—	—	—	Cute
231-778-1	7726-95-6	Bromo	0,7	0,1	—	—	—
203-788-6	110-65-6	But-2-in-1,4-diolo	0,5	—	—	—	—
201-159-0	78-93-3	Butanone	600	200	900	300	—
203-905-0	111-76-2	Butossietanolo-2	98	20	246	50	Cute
206-992-3	420-04-2	Cianammide	1	—	—	—	Cute
200-821-6	74-90-8	Cianuro di idrogeno (espresso come cianuro)	1	0,9	5	4,5	Cute

205-793-3	151-50-8	Cianuro di potassio (espresso come cianuro)	1	—	5	—	Cute
205-599-4	143-33-9	Cianuro di sodio (espresso come cianuro)	1	—	5	—	Cute
203-806-2	110-82-7	Cicloesano	350	100	—	—	—
203-631-1	108-94-1	Cicloesanone	40,8	10	81,6	20	Cute
231-959-5	7782-50-5	Cloro	—	—	1,5	0,5	—
200-871-9	75-45-6	Clorodifluorometano	3600	1000	—	—	—
200-830-5	75-00-3	Cloroetano	268	100	—	—	Cute
200-663-8	67-66-3	Cloroformio	10	2	—	—	Cute
200-838-9	75-09-2	Cloruro di metilene, Diclorometano	353	100	706	200	Cute
200-864-0	75-35-4	Cloruro di vinilidene, 1,1-Dicloroetilene	8	2	20	5	—
		Cromo metallico, composti di cromo inorganico (II) e composti di cromo inorganico (III) (non solubili)	0,5	—	—	—	—
202-704-5	98-82-8	Cumene	100	20	250	50	Cute
207-069-8	431-03-8	Diacetile, Butanediene	0,07	0,02	0,36	0,1	—
202-425-9	95-50-1	Diclorobenzene, 1, 2-	122	20	306	50	Cute
200-863-5	75-34-3	Dicloroetano, 1,1-	412	100	—	—	Cute
203-716-3	109-89-7	Diethylammina	15	5	30	10	—
200-467-2	60-29-7	Dietilene	308	100	616	200	—
202-981-2	101-84-8	Difenilene	7	1	14	2	—
215-137-3	1305-62-0	Diidrossido di calcio	1 ⁽¹⁾	—	4 ⁽¹⁾	—	—
204-697-4	124-40-3	Dimetilammina	3,8	2	9,4	5	—
200-843-6	75-15-0	Disolfuro di carbonio	3	1	—	—	Cute
203-313-2	105-60-2	e-Caprolattame (polveri e vapori) ⁽⁸⁾	10	—	40	—	—
203-388-1	106-35-4	Eptan-3-one	95	20	—	—	—
205-563-8	142-82-5	Eptano, n-	2085	500	—	—	—
203-767-1	110-43-0	eptano-2-one	238	50	475	100	Cute
204-065-8	115-10-6	Etere dimetilico	1920	1000	—	—	—
205-438-8	140-88-5	Etilacrilato	21	5	42	10	—
200-834-7	75-04-7	Etilammina	9,4	5	—	—	—
202-849-4	100-41-4	Etilbenzene	442	100	884	200	Cute
203-473-3	107-21-1	Etilen glicol	52	20	104	40	Cute
202-705-0	98-83-9	Fenilpropene, 2-	246	50	492	100	—
203-632-7	108-95-2	Fenolo	8	2	16	4	Cute
231-945-8	7782-41-4	Fluoro	1,58	1	3,16	2	—
		Fluoruri inorganici (espressi come F)	2,5	—	—	—	—
203-481-7	107-31-3	Formiato di metile	125	50	250	100	Cute
232-260-8	7803-51-2	Fosfina	0,14	0,1	0,28	0,2	—
200-870-3	75-44-5	Fosgene	0,08	0,02	0,4	0,1	—
231-484-3	7580-67-8	Idruro di litio	—	—	0,02 ⁽¹⁾	—	—
210-868-3	624-83-9	Isocianato di metile	—	—	—	0,02	Cute
201-142-8	78-78-4	Isopentano	2000	667	—	—	—
		Manganese e composti inorganici del manganese (espresso come manganese)	0,2 ⁽¹⁾ 0,05 ⁽¹⁾	—	—	—	—
		Mercurio e composti inorganici divalenti del mercurio compresi ossidomercurio e cloruro di mercurio (misurati come mercurio) ⁽²⁾	0,02	—	—	—	Cute
203-604-4	108-67-8	Mesitilene (1,3,5-trimetilbenzene)	100	20	—	—	—
201-297-1	80-62-6	Metacrilato di metile	—	50	—	100	—
200-659-6	67-56-1	Metanolo	260	200	—	—	Cute
202-500-6	96-33-3	Metilacrilato	7	2	35	10	Cute
203-550-1	108-10-1	Metilpentan-2-one, 4-	83	20	208	50	—
203-539-1	107-98-2	Metossipropanolo-2, 1-	375	100	568	150	Cute
203-628-5	108-90-7	Monoclorobenzene	23	5	70	15	—
233-271-0	10102-43-9	Monossido di azoto	2,5	2	—	—	—
211-128-3	630-08-0	Monossido di carbonio	23	20	117	100	—
203-815-1	110-91-8	Morfolina	36	10	72	20	Cute
203-576-3	108-38-3	m-Xilene	221	50	442	100	Cute
200-679-5	68-12-2	N,N-Dimetilformamide	15	5	30	10	Cute
204-826-4	127-19-5	N,N-Dimetilacetammide	36	10	72	20	Cute
207-343-7	463-82-1	Neopentano	3000	1000	—	—	—
203-777-6	110-54-3	n-Esano	72	20	—	—	—
200-193-3	54-11-5	Nicotina	0,5	—	—	—	Cute
202-716-0	98-95-3	Nitrobenzene	1	0,2	—	—	Cute
201-188-9	79-24-3	Nitroetano	62	20	312	100	Cute
212-828-1	872-50-4	n-metil-2-pirrolidone	40	10	80	20	Cute
201-083-8	78-10-4	Ortosilicato di tetraetile	44	5	—	—	—
215-138-9	1305-78-8	Ossido di calcio	1 ⁽¹⁾	—	4 ⁽¹⁾	—	—

216-653-1	1634-04-4	Ossido di ter-butile e metile (ter butil metil etere)	183,5	50	367	100	—
202-422-2	95-47-6	o-Xilene	221	50	442	100	Cute
233-060-3	10026-13-8	Pentacloruro di fosforo	1	—	—	—	—
203-692-4	109-66-0	Pentano	2000	667	—	—	—
215-236-1	1314-56-3	Pentaossido di fosforo	1	—	—	—	—
215-242-4	1314-80-3	Pentossoluro di difosforo	1	—	—	—	—
		Piombo inorganico e suoi composti	0,15	—	—	—	—
203-808-3	110-85-0	Piperazina (polvere e vapore) ⁽⁸⁾	0,1	—	0,3	—	—
	8003-34-7	Piretro (depurato dai lattini sensibilizzanti)	1	—	—	—	—
203-396-5	106-42-3	p-Xilene	221	50	442	100	Cute
203-585-2	108-46-3	Resorcinolo	45	10	—	—	—
231-978-9	7782-41-4	Seleniuro di idrogeno	0,07	0,02	0,17	0,05	—
222-995-2	3689-24-5	Sulfotep	0,1	—	—	—	Cute
262-967-7	61788-32-7	Terfenile idrogenato	19	2	48	5	—
204-825-9	127-18-4	Tetracloroetilene	138	20	275	40	Cute
200-262-8	56-23-5	Tetracloruro di carbonio, tetraclorometano	6,4	1	32	5	Cute
203-726-8	109-99-9	Tetraidrofurano	150	50	300	100	Cute
203-625-9	108-88-3	Toluene	192	50	—	—	Cute
200-756-3	71-55-6	Tricloroetano, 1,1,1-	555	100	1110	200	—
204-469-4	121-44-8	Trietilammina	8,4	2	12,6	3	Cute
200-240-8	55-63-0	Trinitrato di glicerolo	0,095	0,01	0,19	0,02	Cute
215-535-7	1330-20-7	Xilene, isomeri misti, puro	221	50	442	100	Cute

(1) N. CE: numero CE (Comunità Europea) – identificatore numerico delle sostanze all'interno dell'Unione Europea.

(2) CAS: Chemical Abstract Service Registry Number (Numero del registro del Chemical Abstract Service).

(3) La notazione che riporta il termine "cute" per un valore limite di esposizione professionale indica la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la cute.

(4) Misurato o calcolato in relazione ad un periodo di riferimento di otto ore, come media ponderata.

(5) Livello di esposizione a breve termine. Valore limite al di sopra del quale non si dovrebbe verificare l'esposizione e che si riferisce ad un periodo di 15 minuti, salvo indicazione contraria.

(6) mg/m³: milligrammi per metro cubo di aria a 20° C e 101,3 kPa. La correzione del volume a condizioni normali non deve essere effettuata in caso di aerosol.

(7) ppm: parti per milione nell'aria (ml/m³).

(8) Il metodo di rilevazione deve rilevare contemporaneamente polvere e vapore.

(9) Durante il monitoraggio dell'esposizione al mercurio e ai suoi composti divalenti inorganici, occorre tenere presente le relative tecniche di monitoraggio biologico che completano i valori limite dell'esposizione professionale.

(10) Nel selezionare un metodo adeguato di monitoraggio dell'esposizione, occorre tener conto delle limitazioni e delle interferenze potenziali che possono risultare a seguito della presenza di altri composti del fosforo.

(11) La nebulizzazione è definita come frazione toracica.

(12) Frazione inalabile.

(13) Frazione respirabile.

(14) Valore limite di esposizione a breve termine in relazione a un periodo di riferimento di 1 minuto.

Relazione

Il 31 gennaio 2017 è stata pubblicata la Direttiva UE 2017/164 della Commissione che definisce un IV elenco di valori indicativi di esposizione professionale, in attuazione della Direttiva 98/24/CE del Consiglio che modifica le Dir. 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione.

La citata direttiva, ai sensi dell'articolo 7, doveva essere recepita entro il 21 agosto 2018.

Il recepimento da parte dell'Italia comporterà la sostituzione dell'allegato XXXVIII del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 con l'inserimento di n. 31 agenti chimici ed i relativi Valori Limite di esposizione professionale.

In considerazione di quanto stabilito nella direttiva 98/24/CE, la Commissione propone obiettivi sotto forma di valori limite indicativi di esposizione professionale da stabilirsi a livello dell'Unione Europea, al fine di proteggere i lavoratori dai rischi derivanti dall'esposizione a sostanze chimiche pericolose.

La Commissione ha il potere di fissare o rivedere i valori limite indicativi di esposizione professionale, tenendo conto della disponibilità di tecniche di misurazione, mediante l'adozione di misure secondo la procedura di cui all'articolo 17 della direttiva 89/391/CEE del Consiglio.

La Commissione è assistita dal Comitato scientifico per i limiti dell'esposizione professionale agli agenti chimici (SCOEL), istituito con decisione 2014/113/CE della medesima Commissione.

I valori limite indicativi dell'esposizione professionale sono elaborati in base a considerazioni sanitarie a partire dai dati scientifici più recenti e sono adottati dalla Commissione tenendo conto della disponibilità di tecniche di misurazione.

A norma della direttiva 98/24/CE, per «valore limite di esposizione professionale» si intende, se non diversamente specificato, il limite della concentrazione media ponderata nel tempo di un agente chimico nell'aria all'interno della zona di respirazione di un lavoratore in relazione ad un periodo di riferimento specificato. Tali limiti costituiscono valori soglia di esposizione al di sotto dei quali non sono previsti, in genere, effetti negativi per ogni agente chimico dato dopo un'esposizione, di breve durata o giornaliera, nell'arco della vita lavorativa e rappresentano obiettivi dell'Unione elaborati per aiutare i datori di lavoro a determinare e valutare i rischi e a mettere in atto misure di prevenzione e di protezione in conformità alla direttiva 98/24/CE. I valori limite indicativi di esposizione professionale sono una componente importante del regime generale di protezione dei lavoratori dai rischi per la salute derivanti dall'esposizione a sostanze chimiche pericolose.

Tra i 31 agenti chimici oggetto della presente direttiva, figurano, attualmente, nell'elenco dell'allegato XXXVIII del d.lgs. n. 81/2008 l'1,4-diclorobenzene e il bisfenolo A. Lo SCOEL ha raccomandato per tali agenti nuovi valori limite. È, pertanto, opportuno includere valori limite riveduti per questi 2 agenti chimici nell'allegato sopprimendo le voci relative a tali agenti chimici già presenti nell'allegato XXXVIII del d.lgs. n. 81/2008.

Per l'acido acrilico, a causa delle sue caratteristiche di pericolo, viene raccomandato un valore limite di esposizione a breve termine in relazione ad un periodo di riferimento di 1 minuto. È, pertanto, opportuno stabilire nell'allegato un valore limite di esposizione a breve termine per tale agente chimico.

Per alcuni di questi agenti è necessario considerare la possibilità di assorbimento attraverso la via cutanea, al fine di garantire un miglior livello di protezione per i lavoratori (trinitrato di glicerolo, tetracloruro di carbonio, cianuro di idrogeno, cloruro di metilene, nitroetano, 1,4-diclorobenzene, formiato di metile, tetracloro etilene, cianuro di sodio e cianuro di potassio). È stata pertanto ravvisata l'opportunità, al fine di accrescere i livelli di protezione dei lavoratori esposti, di riportare nel nuovo allegato - che andrà a sostituire l'attuale - non solo i valori limite di esposizione professionale, ma anche apposite annotazioni che indichino per tali agenti chimici la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la cute.

Il Comitato consultivo per la salute e la sicurezza sul luogo di lavoro (ACSH), consultato a norma dell'articolo 3, paragrafo 2, della direttiva 98/24/CE, ha riconosciuto che sussistono preoccupazioni per quanto riguarda la fattibilità tecnica dei valori limite indicativi di esposizione professionale proposti per il monossido di azoto e il biossido di azoto nelle attività sotterranee in miniera e in galleria nonché per il monossido di carbonio nelle attività sotterranee in miniera. Lo stesso Comitato ha anche riconosciuto che, attualmente, vi sono difficoltà legate alla disponibilità di metodologie di misurazione da utilizzare per dimostrare la conformità con il valore limite proposto per il biossido di azoto negli ambienti sotterranei costituiti da miniere e gallerie. Si prevede, pertanto, un periodo transitorio per le sole attività in ambienti sotterranei, in miniere e gallerie, per le seguenti sostanze: monossido di azoto, biossido di azoto e monossido di carbonio. Tale periodo di transizione durerà 5 anni e terminerà nell'anno 2023.

Lo schema di decreto è composto da due articoli ed un allegato tecnico.

L'articolo 1 prevede la sostituzione dell'allegato XXXVIII del decreto legislativo n. 81 del 2008 attualmente in vigore, al fine di adeguarlo a quanto previsto dalla Direttiva 2017/164/UE.

Rispetto a quanto previsto dalla Direttiva sono state introdotte le seguenti modifiche:

- riduzione del 50% del valore limite di esposizione professionali del diclorometano (50%);
- introduzione della nota cute per l'acido acrilico e il bisfenolo A.

L'articolo 2 prevede un periodo transitorio per l'applicazione dei valori limite per il monossido di azoto, il biossido di azoto ed il monossido di carbonio per le sole attività sotterranee in miniera ed in galleria, che terminerà il 21 agosto 2023.

Sullo schema di provvedimento è stato sentito il Comitato consultivo di cui all'articolo 232 del decreto legislativo n. 81 del 2008.

Sono state sentite, inoltre, le Parti sociali in un apposito incontro in data 17 luglio 2019.

Il presente intervento normativo non determina nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.



Presidenza del Consiglio dei Ministri

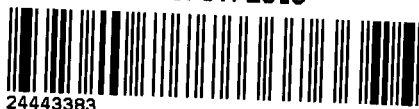
DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI
E LE AUTONOMIE

Ufficio per il coordinamento delle attività della segreteria
della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato,
le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

Servizio: "Sanità, lavoro e politiche sociali"

Codice sito: 4.4/2019/12/CSR

Presidenza del Consiglio dei Ministri
DAR 0012248 P-4.37.2.4
del 29/07/2019



CONFERENZA DELLE REGIONI
E DELLE PROVINCE AUTONOME
29 Lug 2019
Prot. n. 4738/CSR

Al Presidente della Conferenza delle Regioni e
delle Province autonome
c/o CINSEDO
conferenza@pec.regioni.it

Ai Presidenti delle Regioni e delle Province
autonome
(CSR PEC LISTA 3)

All'Assessore della Regione Piemonte
Coordinatore Commissione salute
commissione.salute@cert.regione.piemonte.it

All'Assessore della Regione Emilia-Romagna
Coordinatore Vicario Commissione salute
sanita@postacert.regione.emilia-romagna.it

All'Assessore della Regione Toscana
Coordinatore Commissione istruzione, lavoro,
innovazione e ricerca
regionetoscana@postacert.toscana.it

All'Assessore della Regione Lazio
Coordinatore Vicario Commissione
istruzione, lavoro, innovazione e ricerca
(e-mail: segreteria.lavoro@regione.lazio.it)

e, p.c.

Al Ministero del lavoro e delle politiche sociali
- Gabinetto
gabinettoministro@pec.lavoro.gov.it

- Ufficio legislativo
ufficiolegislativo@pec.lavoro.gov.it

Al Ministero della salute
- Gabinetto
gab@postacert.sanita.it

- Ufficio legislativo
leg@postacert.sanita.it

Al Ministero dello sviluppo economico
- Gabinetto
gabinetto@pec.mise.gov.it
- Ufficio legislativo
ufficio.legislativo@pec.mise.gov.it



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI
E LE AUTONOMIE

Ufficio per il coordinamento delle attività della segreteria
della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato,
le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

Al Ministero dell'economia e delle finanze

- Gabinetto
ufficiodigabinetto@pec.mef.gov.it
- Ufficio legislativo
legislativo.economia@pec.mef.gov.it
legislativo.finanze@pec.mef.gov.it
- Dipartimento della Ragioneria Generale
dello Stato
rgs.ragionieregenerale.coordinamento@pec.mef.gov.it

Oggetto: Intesa, ai sensi dell'articolo 232, comma 2, del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e successive modifiche e integrazioni, sullo schema di decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali e del Ministro della salute che recepisce la direttiva (UE) 2017/164 della Commissione del 31 gennaio 2017 con la quale è stato definito un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica le direttive 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione.

Con riferimento alla precedente lettera del 23 luglio 2019 dello scrivente Ufficio, si trasmette la nota del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, con la quale ha inviato nuovamente l'allegato XXXVIII recante la tabella delle sostanze chimiche pericolose, segnalando che tale allegato sostituisce integralmente quello già trasmesso in precedenza in quanto per un mero errore materiale la precedente tabella recava dati numerici non corretti per due sostanze.

Inoltre, detto Ministero ha inviato anche documenti relativi alla consultazione delle parti sociali e dei lavori del Comitato consultivo per i valori limite.

Il Direttore dell'Ufficio
Cons. Adriana Piccolo



MINISTERO del LAVORO
e delle POLITICHE SOCIALI
Ufficio Legislativo

Direc. ATING
HJ

Alla Conferenza permanente
per i rapporti tra lo Stato, le
Regioni e le Province
autonome di Trento e
Bolzano

Oggetto: schema di decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali e del Ministro della salute che recepisce la direttiva (UE) 2017/164 della Commissione del 31 gennaio 2017 con la quale è stato definito un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica le direttive 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione.

Si fa seguito alla nota prot. 7923 in data 23 luglio 2019, con la quale è stato trasmesso lo schema di decreto interministeriale relativo all'oggetto, per trasmettere nuovamente l'Allegato XXXVIII recante la tabella delle sostanze chimiche pericolose, segnalando che tale allegato sostituisce integralmente quello già trasmesso in precedenza, in quanto per un mero errore materiale il precedente allegato recava dati numerici non corretti per due sostanze: 1) Acido acrilico, Acido prop-2-enoico (a pagina 1 dell'Allegato); 2) Cloruro di metilene, Diclorometano (a pagina 2 dell'Allegato).

Scusandosi per il disguido, per comodità dei destinatari si accludono nuovamente anche lo schema di decreto, con la pertinente relazione, rimasti invariati rispetto alla precedente trasmissione.

Inoltre, si trasmettono:

- documenti relativi alla consultazione delle parti sociali presso la Direzione Generale dei Rapporti di Lavoro e delle relazioni industriali di questo Ministero: 1) Verbale di consultazione delle parti sociali; 2) Allegato 1 al verbale; 3) Allegato 2 al verbale; 4) Foglio presenze relativo all'incontro con le parti sociali.

- documenti relativi ai lavori del Comitato consultivo per i valori limite: 1) Verbali delle riunioni con relativi fogli presenze; 2) Relazione conclusiva del Comitato consultivo, con il relativo allegato tecnico proposto con i valori delle singole sostanze.

Presidenza del Consiglio dei Ministri

DAR 0012193 A-4.37.2.4
del 26/07/2019



24433061

IL CAPO DELL'UFFICIO LEGISLATIVO
(Cons. Antonio Sabbatella)

Relazione

Il 31 gennaio 2017 è stata pubblicata la Direttiva UE 2017/164 della Commissione che definisce un IV elenco di valori indicativi di esposizione professionale, in attuazione della Direttiva 98/24/CE del Consiglio che modifica le Dir. 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione.

La citata direttiva, ai sensi dell'articolo 7, doveva essere recepita entro il 21 agosto 2018.

Il recepimento da parte dell'Italia comporterà la sostituzione dell'allegato XXXVIII del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 con l'inserimento di n. 31 agenti chimici ed i relativi Valori Limite di esposizione professionale.

In considerazione di quanto stabilito nella direttiva 98/24/CE, la Commissione propone obiettivi sotto forma di valori limite indicativi di esposizione professionale da stabilirsi a livello dell'Unione Europea, al fine di proteggere i lavoratori dai rischi derivanti dall'esposizione a sostanze chimiche pericolose.

La Commissione ha il potere di fissare o rivedere i valori limite indicativi di esposizione professionale, tenendo conto della disponibilità di tecniche di misurazione, mediante l'adozione di misure secondo la procedura di cui all'articolo 17 della direttiva 89/391/CEE del Consiglio.

La Commissione è assistita dal Comitato scientifico per i limiti dell'esposizione professionale agli agenti chimici (SCOEL), istituito con decisione 2014/113/CE della medesima Commissione.

I valori limite indicativi dell'esposizione professionale sono elaborati in base a considerazioni sanitarie a partire dai dati scientifici più recenti e sono adottati dalla Commissione tenendo conto della disponibilità di tecniche di misurazione.

A norma della direttiva 98/24/CE, per «valore limite di esposizione professionale» si intende, se non diversamente specificato, il limite della concentrazione media ponderata nel tempo di un agente chimico nell'aria all'interno della zona di respirazione di un lavoratore in relazione ad un periodo di riferimento specificato. Tali limiti costituiscono valori soglia di esposizione al di sotto dei quali non sono previsti, in genere, effetti negativi per ogni agente chimico dato dopo un'esposizione, di breve durata o giornaliera, nell'arco della vita lavorativa e rappresentano obiettivi dell'Unione elaborati per aiutare i datori di lavoro a determinare e valutare i rischi e a mettere in atto misure di prevenzione e di protezione in conformità alla direttiva 98/24/CE. I valori limite indicativi di esposizione professionale sono una componente importante del regime generale di protezione dei lavoratori dai rischi per la salute derivanti dall'esposizione a sostanze chimiche pericolose.

Tra i 31 agenti chimici oggetto della presente direttiva, figurano, attualmente, nell'elenco dell'allegato XXXVIII del d.lgs. n. 81/2008 l'1,4-diclorobenzene e il bisfenolo A. Lo SCOEL ha raccomandato per tali agenti nuovi valori limite. È, pertanto, opportuno includere valori limite riveduti per questi 2 agenti chimici nell'allegato sopprimendo le voci relative a tali agenti chimici già presenti nell'allegato XXXVIII del d.lgs. n. 81/2008.

Per l'acido acrilico, a causa delle sue caratteristiche di pericolo, viene raccomandato un valore limite di esposizione a breve termine in relazione ad un periodo di riferimento di 1 minuto. È, pertanto, opportuno stabilire nell'allegato un valore limite di esposizione a breve termine per tale agente chimico.

Per alcuni di questi agenti è necessario considerare la possibilità di assorbimento attraverso la via cutanea, al fine di garantire un miglior livello di protezione per i lavoratori (trinitrato di glicerolo, tetracloruro di carbonio, cianuro di idrogeno, cloruro di metilene, nitroetano, 1,4-diclorobenzene, formiato di metile, tetracloro etilene, cianuro di sodio e cianuro di potassio). È stata pertanto ravvisata l'opportunità, al fine di accrescere i livelli di protezione dei lavoratori esposti, di riportare nel nuovo allegato - che andrà a sostituire l'attuale - non solo i valori limite di esposizione professionale, ma anche apposite annotazioni che indichino per tali agenti chimici la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la cute.

Il Comitato consultivo per la salute e la sicurezza sul luogo di lavoro (ACSH), consultato a norma dell'articolo 3, paragrafo 2, della direttiva 98/24/CE, ha riconosciuto che sussistono preoccupazioni per quanto riguarda la fattibilità tecnica dei valori limite indicativi di esposizione professionale proposti per il monossido di azoto e il biossido di azoto nelle attività sotterranee in miniera e in galleria nonché per il monossido di carbonio nelle attività sotterranee in miniera. Lo stesso Comitato ha anche riconosciuto che, attualmente, vi sono difficoltà legate alla disponibilità di metodologie di misurazione da utilizzare per dimostrare la conformità con il valore limite proposto per il biossido di azoto negli ambienti sotterranei costituiti da miniere e gallerie. Si prevede, pertanto, un periodo transitorio per le sole attività in ambienti sotterranei, in miniere e gallerie, per le seguenti sostanze: monossido di azoto, biossido di azoto e monossido di carbonio. Tale periodo di transizione durerà 5 anni e terminerà nell'anno 2023.

Lo schema di decreto è composto da due articoli ed un allegato tecnico.

L'articolo 1 prevede la sostituzione dell'allegato XXXVIII del decreto legislativo n. 81 del 2008 attualmente in vigore, al fine di adeguarlo a quanto previsto dalla Direttiva 2017/164/UE.

Rispetto a quanto previsto dalla Direttiva sono state introdotte le seguenti modifiche:

- riduzione del 50% del valore limite di esposizione professionali del diclorometano (50%);
- introduzione della nota cute per l'acido acrilico e il bisfenolo A.

L'articolo 2 prevede un periodo transitorio per l'applicazione dei valori limite per il monossido di azoto, il biossido di azoto ed il monossido di carbonio per le sole attività sotterranee in miniera ed in galleria, che terminerà il 21 agosto 2023.

Sullo schema di provvedimento è stato sentito il Comitato consultivo di cui all'articolo 232 del decreto legislativo n. 81 del 2008.

Sono state sentite, inoltre, le Parti sociali in un apposito incontro in data 17 luglio 2019.

Il presente intervento normativo non determina nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.



Al Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali

e

il Ministro della Salute

VISTO il decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e successive modificazioni, recante "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro";

VISTO, in particolare, l'articolo 232, del predetto decreto legislativo n. 81 del 2008;

VISTA la direttiva 2017/164/UE della Commissione del 31 gennaio 2017, che definisce un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica la direttiva 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione;

SENTITO il Ministro dello sviluppo economico;

SENTITO il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici, di cui all'articolo 232, comma 1, del decreto legislativo n. 81 del 2008;

SENTITE le Parti sociali nell'incontro del 17 luglio 2019;

VISTA l'intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, acquisita nella riunione del [.....];

RITENUTO necessario procedere alla sostituzione dell'Allegato XXXVIII al decreto legislativo n. 81 del 2008, aggiornandone il contenuto in conformità con le disposizioni contenute nelle citate direttive;

DECRETANO



Il Ministro del Lavoro e delle Politiche Sociali

e

il Ministro della Salute

Art. 1

1. In attuazione della direttiva 2017/164/UE della Commissione del 31 gennaio 2017, che definisce un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale per gli agenti chimici in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica la direttiva 91/322/CEE, 2000/39/CE e 2009/161/UE della Commissione, l'Allegato XXXVIII al decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 e successive modificazioni è sostituito dall'elenco allegato al presente decreto, che riporta i nuovi valori indicativi di esposizione professionale per gli agenti chimici.

Art. 2

1. Per le sole attività sotterranee in miniera e in galleria, i valori limite per il monossido di azoto, il biossido di azoto e il monossido di carbonio si applicano dal 22 agosto 2023.
2. Dall'applicazione del presente decreto non derivano nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Il presente decreto è pubblicato sul sito internet istituzionale del Ministero del lavoro e delle politiche sociali all'indirizzo www.lavoro.gov.it - sezione pubblicità legale e ne viene dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma,

Il Ministro del lavoro e delle politiche sociali

Il Ministro della salute

Allegato XXXVIII
Valori limite di esposizione professionale agli agenti chimici pericolosi

N. CE ⁽¹⁾	CAS ⁽²⁾	NOME DELL'AGENTE CHIMICO	VALORI LIMITE				NOTAZIONE ⁽³⁾
			8 ore ⁽⁴⁾		Breve Termine ⁽⁵⁾		
			mg/m ³ (6)	ppm (7)	mg/m ³ (6)	ppm (7)	
252-104-2	34590-94-8	1-(3-methoxypropoxy)propan-1-ol	308	50	—	—	Cute
208-394-8	526-73-8	1,2,3-Trimetilbenzene	100	20	—	—	—
204-428-0	120-82-1	1,2,4-Triclorobenzene	15,1	2	37,8	5	Cute
202-436-9	95-63-6	1,2,4-Trimetilbenzene	100	20	—	—	—
204-661-8	123-91-1	1,4 Diossano	73	20	—	—	Cute
203-400-5	106-46-7	1,4-Diclorobenzene, p- Diclorobenzene	12	2	60	10	Cute
203-961-6	112-34-5	2-(2-Butossietossi)etanolo	67,5	10	101,2	15	—
203-906-6	111-77-3	2-(2-Metossietossi)etanolo	50,1	10	—	—	Cute
205-483-3	141-43-5	2-Amminocetanolo	2,5	1	7,6	3	Cute
203-933-3	112-07-2	2-Butossietilacetato	133	20	333	50	Cute
203-234-3	104-76-7	2-etilesan-1-olo	5,4	1	—	—	—
203-804-1	110-80-5	2-Etossi etanolo	8	2	—	—	Cute
203-839-2	111-15-9	2-Etossietil acetato	11	2	—	—	Cute
203-603-9	108-65-6	2-Metossi-1-metiletilacetato	275	50	550	100	Cute
203-713-7	109-86-4	2-Metossietanolo	—	0,5	—	—	Cute
203-772-9	110-49-6	2-Metossietil acetato	—	0,5	—	—	Cute
208-793-7	541-85-5	5-Metileptano-3-one	53	10	107	20	—
203-737-8	110-12-3	5-metilesan-2-one	95	20	—	—	—
210-946-8	626-38-0	Acetato di 1-metilbutile	270	50	540	100	—
	620-11-1	Acetato di 3-amile	270	50	540	100	—
205-500-4	141-78-6	Acetato di etile	734	200	1468	400	—
204-662-3	123-92-2	Acetato di isomile	270	50	540	100	—
211-047-3	628-63-7	Acetato di pentile	270	50	540	100	—
	625-16-1	Acetato di terz-amile	270	50	540	100	—
203-545-4	108-05-4	Acetato di vinile	17,6	5	35,2	10	—
200-662-2	67-64-1	Acetone	1210	500	—	—	—
200-835-2	75-05-8	Acetonitrile	35	20	—	—	Cute
200-580-7	64-19-7	Acido acetico	25	10	50	20	—
201-177-9	79-10-7	Acido acrilico, Acido prop-2-enoico	29	10	59 ⁽¹⁴⁾	20 ⁽¹⁴⁾	Cute
233-113-0	10035-10-6	Acido bromidrico	—	—	6,7	2	—
231-595-7	7647-01-0	Acido cloridrico	8	5	15	10	—
231-634-8	7664-39-3	Acido fluoridrico	1,5	1,8	2,5	3	—
200-579-1	64-18-6	Acido formico	9	5	—	—	—
231-714-2	7697-37-2	Acido nitrico	—	—	2,6	1	—
231-633-2	7664-38-2	Acido ortofosforico	1	—	2	—	—
205-634-3	144-62-7	Acido ossalico	1	—	—	—	—
201-176-3	79-09-4	Acido propionico	31	10	62	20	—
231-977-3	7783-06-4	Acido solfidrico	7	5	14	10	—
231-639-5	7664-93-9	Acido solforico (nebulizzazione) ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾	0,05	—	—	—	—
205-480-7	141-32-2	Acrilato di n-butile	11	2	53	10	—
203-453-4	107-02-8	Acroleina, Acrilaldeide, Prop-2-enale	0,05	0,02	0,12	0,05	—
203-470-7	107-18-6	Alcole alilico	4,8	2	12,1	5	Cute
200-521-5	61-82-5	Amitrolo	0,2	—	—	—	—
231-635-3	7664-41-7	Ammoniaca anidra	14	20	36	50	—
204-696-9	124-38-9	Anidride carbonica	9000	5000	—	—	—
231-195-2	7446-09-5	Anidride solforosa	1,3	0,5	2,7	1	—
231-131-3		Argento (composti solubili come Ag)	0,01	—	—	—	—
231-131-3	7440-22-4	Argento metallico	0,1	—	—	—	—
247-852-1	26628-22-8	Azoturo di sodio	0,1	—	0,3	—	Cute
		Bario (composti solubili come Ba)	0,5	—	—	—	—
233-272-6	10102-44-0	Biossido di azoto	0,96	0,5	1,91	1	—
201-245-8	80-05-7	Bisfenolo A, 4,4'-Isopropilidenedifenolo	2 ⁽¹²⁾	—	—	—	Cute
231-778-1	7726-95-6	Bromo	0,7	0,1	—	—	—
203-788-6	110-65-6	But-2-m-1,4-diolo	0,5	—	—	—	—
201-159-0	78-93-3	Butanone	600	200	900	300	—
203-905-0	111-76-2	Butossietanolo-2	98	20	246	50	Cute
206-992-3	420-04-2	Cianammide	1	—	—	—	Cute
200-821-6	74-90-8	Cianuro di idrogeno (espresso come cianuro)	1	0,9	5	4,5	Cute

205-793-3	151-50-8	Cianuro di potassio (espresso come cianuro)	1	---	5	---	Cute
205-599-4	143-33-9	Cianuro di sodio (espresso come cianuro)	1	---	5	---	Cute
203-806-2	110-82-7	Cicloesano	350	100	---	---	---
203-631-1	108-94-1	Cicloesanoone	40,8	10	81,6	20	Cute
231-939-5	7782-50-5	Cloro	---	---	1,5	0,5	---
200-871-9	75-45-6	Clorodifluorometano	3600	1000	---	---	---
200-830-5	75-00-3	Cloroetano	268	100	---	---	Cute
200-663-8	67-66-3	Cloroformio	10	2	---	---	Cute
200-838-9	75-09-2	Cloruro di metilene, Diclorometano	175	50	353	100	Cute
200-864-0	75-35-4	Cloruro di vinilidene, 1,1-Dicloroetilene	8	2	20	5	---
		Cromo metallico, composti di cromo inorganico (II) e composti di cromo inorganico (III) (non solubili)	0,5	---	---	---	---
202-704-5	98-82-8	Cumene	100	20	250	50	Cute
207-069-8	431-03-8	Diacetile, Butanediene	0,07	0,02	0,36	0,1	---
202-425-9	95-50-1	Diclorobenzene, 1, 2-	122	20	306	50	Cute
200-863-5	75-34-3	Dicloroetano, 1,1-	412	100	---	---	Cute
203-716-3	109-89-7	Dietilammina	15	5	30	10	---
200-467-2	60-29-7	Dietilene	308	100	616	200	---
202-981-2	101-84-8	Difenilene	7	1	14	2	---
215-137-3	1305-62-0	Diossido di calcio	1 ⁽¹⁾	---	4 ⁽¹⁾	---	---
204-697-4	124-40-3	Dimetilammina	3,8	2	9,4	5	---
200-843-6	75-15-0	Disolfuro di carbonio	3	1	---	---	Cute
203-313-2	105-60-2	ε-Caprolattame (polveri e vapori) ^(a)	10	---	40	---	---
203-388-1	106-35-4	Eptan-3-one	95	20	---	---	---
205-563-8	142-82-5	Eptano, n-	2085	500	---	---	---
203-767-1	110-43-0	Eptano-2-one	238	50	475	100	Cute
204-065-8	115-10-6	Etere dimetilico	1920	1000	---	---	---
205-438-8	140-88-5	Etilacrilato	21	5	42	10	---
200-834-7	75-04-7	Etilammina	9,4	5	---	---	---
202-849-4	100-41-4	Etilbenzene	442	100	884	200	Cute
203-473-3	107-21-1	Etilen glicol	52	20	104	40	Cute
202-705-0	98-83-9	Fenilpropene, 2-	246	50	492	100	---
203-632-7	108-95-2	Fenolo	8	2	16	4	Cute
231-945-8	7782-41-4	Fluoro	1,58	1	3,16	2	---
		Fluoruri inorganici (espressi come F)	2,5	---	---	---	---
203-481-7	107-31-3	Formiato di metile	125	50	250	100	Cute
232-260-8	7803-51-2	Fosfina	0,14	0,1	0,28	0,2	---
200-870-3	75-44-5	Fosgene	0,08	0,02	0,4	0,1	---
231-484-3	7580-67-8	Ioduro di litio	---	---	0,02 ⁽¹⁾	---	---
210-868-3	624-83-9	Isoocianato di metile	---	---	---	0,02	Cute
201-142-8	78-78-4	Isopentano	2000	667	---	---	---
		Manganese e composti inorganici del manganese (espresso come manganese)	0,2 ⁽¹⁾ 0,05 ⁽¹⁾	---	---	---	---
		Mercurio e composti inorganici divalenti del mercurio compresi ossidomercurio e cloruro di mercurio (misurati come mercurio) ^(*)	0,02	---	---	---	Cute
203-604-4	108-67-8	Mesitilene (1,3,5-trimetilbenzene)	100	20	---	---	---
201-297-1	80-62-6	Metacrilato di metile	---	50	---	100	---
200-659-6	67-56-1	Metanolo	260	200	---	---	Cute
202-500-6	96-33-3	Metilacrilato	7	2	35	10	Cute
203-550-1	108-10-1	Metilpentan-2-one,4-	83	20	208	50	---
203-539-1	107-98-2	Metossipropanolo-2,1-	375	100	568	150	Cute
203-628-5	108-90-7	Monoclorobenzene	23	5	70	15	---
233-271-0	10102-43-9	Monossido di azoto	2,5	2	---	---	---
211-128-3	630-08-0	Monossido di carbonio	23	20	117	100	---
203-815-1	110-91-8	Morfina	36	10	72	20	Cute
203-576-3	108-38-3	m-Xilene	221	50	442	100	Cute
200-679-5	68-12-2	N,N Dimetilformamide	15	5	30	10	Cute
204-826-4	127-19-5	N,N-Dimetilacetammide	36	10	72	20	Cute
207-343-7	463-82-1	Neopentano	3000	1000	---	---	---
203-777-6	110-54-3	n-Esano	72	20	---	---	---
200-193-3	54-11-5	Nicotina	0,5	---	---	---	Cute
202-716-0	98-95-3	Nitrobenzene	1	0,2	---	---	Cute
201-188-9	79-24-3	Nitroetano	62	20	312	100	Cute
212-828-1	872-50-4	n-metil-2-pirrolidone	40	10	80	20	Cute
201-083-8	78-10-4	Ortosilicato di tetracetile	44	5	---	---	---
215-138-9	1305-78-8	Ossido di calcio	1 ⁽¹⁾	---	4 ⁽¹⁾	---	---

216-653-1	1634-04-4	Ossido di ter-butile e metile (ter butil metil etere)	183,5	50	367	100	—
202-422-2	95-47-6	o-Xilene	221	50	442	100	Cute
233-060-3	10026-13-8	Pentacloruro di fosforo	1	—	—	—	—
203-692-4	109-66-0	Pentano	2000	667	—	—	—
215-236-1	1314-56-3	Pentaossido di fosforo	1	—	—	—	—
215-242-4	1314-80-3	Pentassolfuro di difosforo	1	—	—	—	—
		Piombo inorganico e suoi composti	0,15	—	—	—	—
203-808-3	110-85-0	Piperazina (polvere e vapore) ⁽¹⁾	0,1	—	0,3	—	—
	8003-34-7	Piretro (depurato dai fattori sensibilizzanti)	1	—	—	—	—
203-396-5	106-42-3	p-Xilene	221	50	442	100	Cute
203-585-2	108-46-3	Resorcinolo	45	10	—	—	—
231-978-9	7782-41-4	Seleniuro di idrogeno	0,07	0,02	0,17	0,05	—
222-995-2	3689-24-5	Sulfotep	0,1	—	—	—	Cute
262-967-7	61788-32-7	Terfenile idrogenato	19	2	48	5	—
204-825-9	127-18-4	Tetracloroetilene	138	20	275	40	Cute
200-262-8	56-23-5	Tetracloruro di carbonio, tetraclorometano	6,4	1	32	5	Cute
203-726-8	109-99-9	Tetraidrofurano	150	50	300	100	Cute
203-625-9	108-88-3	Toluene	192	50	—	—	Cute
200-756-3	71-55-6	Tricloroetano, 1,1,1-	555	100	1110	200	—
204-469-4	121-44-8	Trietilammina	8,4	2	12,6	3	Cute
200-240-8	55-63-0	Trinitrato di glicerolo	0,095	0,01	0,19	0,02	Cute
215-535-7	1330-20-7	Xilene, isomeri misti, puro	221	50	442	100	Cute

(1) N. CE: numero CE (Comunità Europea) – identificatore numerico delle sostanze all'interno dell'Unione Europea.

(2) CAS: Chemical Abstract Service Registry Number (Numero del registro del Chemical Abstract Service).

(3) La notazione che riporta il termine "cute" per un valore limite di esposizione professionale indica la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la cute.

(4) Misurato o calcolato in relazione ad un periodo di riferimento di otto ore, come media ponderata.

(5) Livello di esposizione a breve termine. Valore limite al di sopra del quale non si dovrebbe verificare l'esposizione e che si riferisce ad un periodo di 15 minuti, salvo indicazione contraria.

(6) mg/m³: milligrammi per metro cubo di aria a 20° C e 101,3 kPa. La correzione del volume a condizioni normali non deve essere effettuata in caso di aerosol.

(7) ppm: parti per milione nell'aria (ml/m³).

(8) Il metodo di rilevazione deve rilevare contemporaneamente polvere e vapore.

(9) Durante il monitoraggio dell'esposizione al mercurio e ai suoi composti divalenti inorganici, occorre tenere presente le relative tecniche di monitoraggio biologico che completano i valori limite dell'esposizione professionale.

(10) Nel selezionare un metodo adeguato di monitoraggio dell'esposizione, occorre tener conto delle limitazioni e delle interferenze potenziali che possono risultare a seguito della presenza di altri composti del fosforo.

(11) La nebulizzazione è definita come frazione toracica.

(12) Frazione inalabile.

(13) Frazione respirabile.

(14) Valore limite di esposizione a breve termine in relazione a un periodo di riferimento di 1 minuto.

**Verbale della riunione del 17 luglio 2019 per la consultazione delle parti sociali
prevista dall'articolo 232, comma 2, del d.lgs. n. 81 del 2008**

Il giorno 17 luglio 2019, presso la Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, sede di via Fornovo n. 8 – Roma, si è svolto l'incontro per la consultazione delle parti sociali prevista dall'articolo 232, comma 2, del d.lgs. n. 81 del 2008 sullo schema di decreto ministeriale finalizzato a recepire i nuovi valori di esposizione professionale e biologici obbligatori predisposti dalla Commissione europea.

All'incontro, convocato con e-mail del 12 luglio 2019, prot. 32/0014498/11.06, sono presenti:

Organizzazioni sindacali dei lavoratori

Marco Bottazzi e Sebastiano Calleri - CGIL

Cinzia Frascheri - CISL

Susanna Costa - UIL

Giuseppe Evangelisti - CIU

Pasquale Rossi - CIDA

Organizzazioni sindacali dei datori di lavoro

Fabiola Leuzzi - CONFINDUSTRIA

Manuela Maria Brunati - CNA

Gloria Chiappini - CONFAGRICOLTURA

Amministrazioni pubbliche centrali

Dott. Romolo de Camillis (Ministero del lavoro e delle politiche sociali – Direttore Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali).

Dott.ssa Maria Teresa Palatucci (Ministero del lavoro e delle politiche sociali – Dirigente della divisione III della Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali).

Alessandra Pera (ricercatrice INAIL in comando presso il Ministero del lavoro e delle politiche sociali – in servizio presso la divisione III della Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali)

Gaia De Antoniis (funzionario della divisione III della Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali).

Le funzioni di segreteria dell'incontro sono svolte dalla dott.ssa Antonella Pagani – funzionario della divisione III della Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali).

La riunione inizia alle ore 12:00.

Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali



Il dott. Romolo de Camillis ringrazia i presenti della partecipazione. In apertura dell'incontro fa presente che il *Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici* è stato recentemente ricostituito con decreto interministeriale del 21 novembre 2018 – a firma del Ministro del lavoro e delle politiche sociali e del Ministro della salute, ai sensi dell'articolo 232, comma 1, del decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81.

Fa presente che il citato Comitato ha operato in totale autonomia scientifica, per esaminare gli aspetti tecnici contenuti nello schema di decreto che viene discusso in questa sede.

Peraltro, proprio al fine di assicurare la più ampia condivisione, i risultati del lavoro svolto sono stati già riferiti in termini generali nel corso della seduta del 27 marzo 2019 della Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro, in cui sono presenti le parti sociali e le diverse Amministrazioni centrali e regionali competenti in materia di salute e sicurezza sul lavoro.

A seguito di tale informativa, su richiesta delle parti datoriali con e-mail del 20 maggio 2019 è stata trasmessa la relazione contenente le osservazioni del Comitato su 7 sostanze di 31 incluse nella proposta del Ministero del lavoro e delle politiche sociali per il recepimento della direttiva 164/2017 (allegato n. 1 al presente verbale).

Sono state successivamente raccolte le osservazioni sulla proposta del Comitato riportate nel documento inviato da Confindustria, Cna, Confartigianato Imprese e Confcommercio (allegato n. 2 al presente verbale).

Da ultimo, in attuazione della predetta disposizione il Ministero del lavoro e delle politiche sociali ha indetto la riunione odierna al fine di garantire la necessaria consultazione delle parti sociali.

Passa quindi la parola alla dott.ssa Alessandra Pera affinché illustri, da un punto di vista tecnico, la proposta che gli uffici del Ministero del lavoro e delle politiche sociali hanno ritenuto di elaborare a conclusione delle valutazioni tecniche operate nel corso degli ultimi mesi.

La dott.ssa Pera riferisce che il Comitato consultivo ha esaminato il recepimento della direttiva (UE) 164/2017 della Commissione europea, che individua 31 sostanze o famiglie di sostanze al fine di fissare valori limite indicativi di esposizione professionale per la trasposizione nel relativo decreto ministeriale.

La valutazione finale del Ministero è di recepire, conservandoli, i valori indicati della direttiva, fatta eccezione per le seguenti modifiche:

- riduzione del 50% dei valori limite di esposizione professionali al Cloruro di Metilene, Diclorometano;
- introduzione della "nota cute" per l'Acido acrilico e il Bisfenolo A.

Si ritiene, inoltre, di mantenere le deroghe previste dalla direttiva con riferimento alle attività sotterranee in miniera e in galleria.

Tale proposta si fonda sia sulla più recente letteratura scientifica riportata nel lavoro del richiamato Comitato consultivo che sull'avvenuta adozione da parte di molti Paesi dell'Unione Europea di valori uguali o addirittura inferiori a quello proposto dal Ministero del lavoro e delle politiche sociali per il Cloruro di Metilene, Diclorometano.

I rappresentanti delle organizzazioni sindacali dei lavoratori presenti sono favorevoli alla proposta ministeriale per una maggiore tutela dei lavoratori.

I rappresentanti delle organizzazioni sindacali dei datori di lavoro esprimono, in via preliminare, l'apprezzamento per l'impegno e l'attenzione che il Comitato e la Direzione Generale hanno rivolto al percorso di recepimento della direttiva. Tuttavia, confermano le osservazioni in merito all'iniziale proposta del Comitato e non condividono, per le medesime ragioni, la proposta finale del Ministero del lavoro e delle politiche sociali per quanto riguarda la riduzione del 50% dei valori limite di esposizione professionali per il Cloruro di Metilene, Diclorometano.

Alla luce di tali posizioni il dott. de Camillis conferma di aver operato con il massimo equilibrio nella valutazione dei valori oggetto di recepimento, con l'obiettivo di temperare la tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori esposti a tali sostanze e la sostenibilità dei nuovi valori da parte delle imprese nazionali. L'operato dell'Amministrazione è stato basato, come già illustrato dalla dott.ssa Pera, sulla più recente letteratura scientifica attualmente disponibile e sulla comparazione delle scelte operate dagli altri Paesi dell'Unione Europea che in sede di recepimento hanno individuato valori uguali o addirittura inferiori a quello proposto per il nostro Paese.

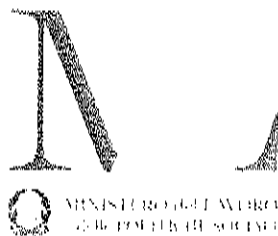
Nel ringraziare nuovamente i presenti, in assenza di ulteriori interventi dichiara conclusa la riunione alle ore 13.10.

La Segretaria
Antonella Pagani

Antonella Pagani

Il Presidente
Romolo de Camillis

Romolo de Camillis



COORDINATA DAL DIRETTORE DOB. DE CARILLIS
PARTECIPA DIRIGENTE DIV. III DOTT. SSA MARIA
TERESA PALATUCCI *maria palatucci*

de Carillis

Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali

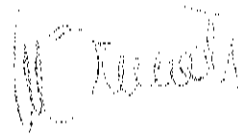
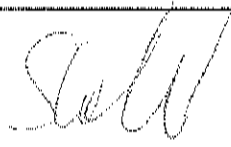
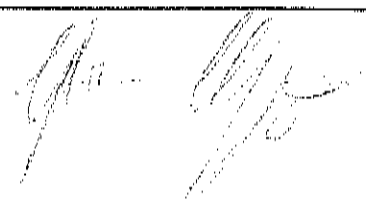
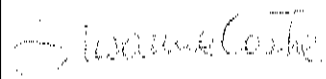
Divisione III

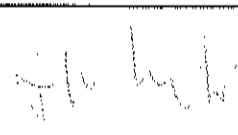
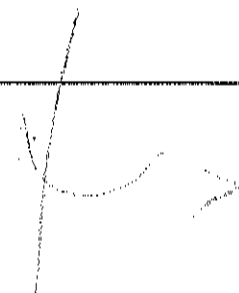
FOGLIO FIRMA

Riunione del 17 luglio 2019 per la consultazione delle parti sociali prevista dall'articolo 232, comma 2, del d.lgs. n. 81 del 2008

Data e luogo di svolgimento: 17 luglio 2019 – Ministero del lavoro e delle politiche sociali – Via Fornovo, 8 – Roma – Palazzina C – piano terra

Cognome	Nome	Ente	Firma
Argentieri	Maurizio	Cida	
Arleo	Vincenzo Salvatore	Ciu	
Baldelli	Federico	Confcooperative	
Bottazzi	Marco	Cgil	<i>Marco Bottazzi</i>

Cognome	Nome	Ente	Firma
Brunati	Manuela Maria	Cna	
Cagnasso	Francesco	Confsal	
Calleri	Sebastiano	Cgil	
Chiappini	Gloria	Confagricoltura	
Costa	Susanna	Uil	

Cognome	Nome	Ente	Firma
Evangelisti	Giuseppe	Ciu	
Fanelli	Nadia	Cgil	
Frascheri	Cinzia	Cisl	
Farina	Giuseppe	Cisl	
Fedele	Valeria	Confesercenti	
Gatto	Barbara	Cna	
Gelato	Piersaverio	Cisal	



MINISTERO DEL LAVORO
E DELLE POLITICHE SOCIALI

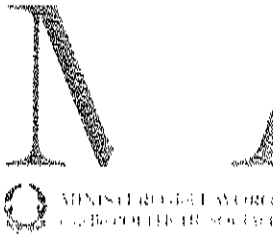
Cognome	Nome	Ente	Firma
Giuliani	Angelo	Abi	
Italiano	Natale	Confsal	
Lai	Marco	Cisl	
Leuzzi	Fabiola	Confindustria	<i>Fabiola Leuzzi</i>
Lupi	Marco	Uil	
Magrini	Romano	Coldiretti	
Marcelli	Maurizio	Cgil	



MINISTERO DEL LAVORO
E DELLE POLITICHE SOCIALI

Cognome	Nome	Ente	Firma
Masciocchi	Pierpaolo	Confcommercio	
Massimiano	Elvira	Confesercenti	
Monaco	Fabrizio	Cna	
Mori	Luigi	Confapi	
Nuzzi	Grazia	Confcommercio	
Orlandi	Pietro	Cisal	
Pontarelli	Maria Cristina	Ugl	

Cognome	Nome	Ente	Firma
Pontrandolfi	Fabio	Confindustria	
Paulicelli	Cecilia	Confindustria	
Piro	Giacomo	Abi	
Riciputi	Claudio	Legacoop	
Rossi	Pasquale	Cida	<i>Pasquale Rossi</i>
Roseto	Silvana	Uil	
Rotundo	Donato	Confagricoltura	
Russomanno	Giorgio	Confartigianato	
Tritto	Michele	Confindustria	



Cognome	Nome	Ente	Firma
Turri	Franco	Cisl	
Varesi	Paolo	Ugl	

PARTECIPANO

Alessandra Pera (Ministero del lavoro e delle politiche sociali)

Alessandra Pera

Gaia De Antoniis (Ministero del lavoro e delle politiche sociali)

Gaia De Antoniis

SEGRETERIA

Antonella Pagani (Ministero del lavoro e delle politiche sociali)

Antonella Pagani

Approfondimenti del Comitato consultivo valori limite per il recepimento della direttiva (UE) 164/2017 della Commissione

In data 21 novembre 2018 è stato istituito il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici come previsto all'articolo 232 del d.lgs. 81/08. Tale comitato prevede la partecipazione di esperti su nomina del Ministero della Salute, del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali e della conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Provincie Autonome.

Il Comitato ha avuto il compito di valutare e di elaborare la proposta del Ministero in relazione al recepimento della Direttiva (UE) 164/2017 della Commissione. Tale proposta comprende 31 sostanze o famiglie di sostanze. L'analisi puntuale di tutte le singole sostanze, in funzione dei criteri utilizzati ha individuato 7 sostanze da approfondire su 31 presenti nella proposta del Ministero del Lavoro e delle politiche sociali. Le fonti utilizzate sono state: ACGIH, IARC, SCOEL, ECHA ed altre Agenzie ed Enti internazionali, nonché tutta la letteratura scientifica indicizzata e reperibile tramite le principali banche dati.

Di seguito si elencano le sostanze o famiglie che sono state approfondite.

Numero	Nome	Numero CAS
1	Manganese e composti inorganici	-
2	Diclorometano	75-09-2
3	Tetracloroetilene	127-18-4
4	Bisfenolo A	80-05-7
5	Acido acrilico	79-10-7
6	Diacetile	431-03-8
7	Ossidi di azoto (NOx) e monossido di	-

Manganese e composti inorganici

Numero EC: 231-105-1

Numero CAS: 7439-96-5

Formula molecolare: Mn

Classificazione:

La sostanza non ha una classificazione armonizzata secondo il regolamento CLP, ma sulla base delle notifiche fornite ad ECHA da chi la produce o importa, questa sostanza provoca grave irritazione agli occhi, è un solido infiammabile e può provocare danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta.

Usi

È prodotta e/o importata in Unione Europea in quantità superiori a un milione di tonnellate all'anno.

È utilizzata nei seguenti prodotti: leghe metalliche, prodotti di saldatura e prodotti per il trattamento delle superfici metalliche.

È utilizzata nelle seguenti aree: formulazione di miscele e / o re-imballaggio, lavori di costruzione e in ambito di ricerca e sviluppo scientifici. Questa sostanza viene utilizzata per la produzione di: metalli, prodotti in metallo e macchinari e veicoli.

L'esposizione professionale a manganese può interessare lavoratori adibiti all'estrazione mineraria, alla fusione del metallo per la produzione di acciai speciali e di altre leghe contenenti il manganese, di prodotti chimici di vario tipo, fuochi artificiali, fiammiferi, pigmenti, porcellane decorate, vetro, batterie elettriche a secco, produzione e uso di antiparassitari e altri prodotti agricoli e nella produzione di farmaci.

Individuazione dei VLEP

Gli effetti del manganese sulla salute sono ampiamente studiati e numerose pubblicazioni scientifiche sono disponibili. L'organo critico è certamente il sistema nervoso centrale, bersaglio di diversi tipi di effetti. In particolare, mentre l'esposizione professionale a dosi dell'ordine almeno di 2-5 mg/m³ causa la nota patologia per molti aspetti simile alla sindrome di Parkinson denominata "manganismo" (IPCS, 1981), dosi di ordine di grandezza inferiori possono causare effetti preclinici sul sistema nervoso centrale. In particolare, sono stati osservati in esposti riduzione della capacità prensile e tremori alle mani (Roels et al, 1992; Bast Petterson et al, 2004) ed effetti neurocomportamentali per dosi dell'ordine di 0,03-0,04 mg/m³. (Lucchini et al, 1999; Mergler et al, 1994; Young et al, 2005). La letteratura evidenzia in studi su umani professionalmente esposti livelli di LOEL-LOAEL adeguati a definire valori limite occupazionali di esposizione. In particolare, livelli di esposizione protettivi per il manganismo sono stimati pari a 0,036 mg/m³ per la frazione respirabile (1992 Roels et al, 1992) e la protezione per effetti precoci (riduzione della capacità prensile) è garantita per il 95% dei lavoratori da limiti di 0,05 mg/m³. Livelli pari a 0,02 mg/m³ proteggono il 97,5 e livelli di 0,007 mg/m³ proteggono il 99% dei lavoratori (Roels, 1992). Lo studio di Mergler et al, del 1994 porta ad identificare un LOAEL per effetti neurocomportamentali pari a 0,032 mg/m³ per la frazione respirabile (Mergler et al, 1994). Analoghi livelli di esposizione sono stati indicati da Lucchini et al (Lucchini et al, 1999), per esposizione della durata di 11 anni, con un LOEL di 0,10 mg/m³ per la polverosità totale. Lo studio di Young (Young, 2005) permette di concludere che il LOEL è compreso tra 0,01 e 0,04 mg/m³. Bast Patterson, infine, indica per tremore precoce delle mani e riduzione della capacità prensile un LOEL di 0,036 mg/m³ (frazione respirabile) (Bast Petterson et al, 2004). Una interpretazione dei dati di Roels, nell'ambito di un approccio basato sulla Benchmark Dose, portò la

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) a indicare un valore BMDL10 pari a 0,07 mg/m³.

La valutazione dello SCOEL condotta nel 2011 aveva indicato valori limite "health based" pari a 0.5 mg/m³ per la frazione inalabile e 0,02 per quella respirabile (SCOEL, 2011).

Successivamente, in base sostanzialmente agli stessi dati considerati dallo SCOEL, ACGIH concluse che il LOEL per la frazione respirabile è certamente compreso tra 0,03 e 0,04 mg/m³ (ACGIH, 2015). In base a tali dati, ha proposto valori limite pari a 0,02 mg/m³ per la frazione respirabile e 0,1 mg/m³ per quella inalabile (ACGIH 2015).

Diverse entità nazionali e sovranazionali hanno proposto valori limite per il manganese. La sintesi dei dati disponibili è proposta in Tabella 1

Recentemente, Bevan e collaborator hanno analizzato il corpo dei dati disponibili concludendo che un limite ponderato accettabile per otto ore per il manganese (frazione respirabile) è pari a 0,05 mg/m³ con un limite di 0,02 per la frazione inalabile (Bavan et al, 2017). La review di Bevan et altri non cita tuttavia la nuova valutazione ACGIH del 2015. Ad analoghe conclusione giunge anche lo studio di Deveau e collaboratori del 2017 (Deveau et al, 2017), che peraltro ricorda che i limiti ACGIH, SCOEL e DFG sono nella sostanza collocati sugli stessi ordini di grandezza.

Tabella 1-Limiti di esposizione professionale internazionali per il manganese.

Ente	Limite (mg/m ³)	Ente	Limite (mg/m ³)	Ente	Limite (mg/m ³)
ACGIH	0.02 (R)	Francia	1	Spagna	0.2
Austria	0.1 (I) 0.5 (R; TWA) 2 (R, STEL)	Germania	0.02 (R) 0.2 (I)	Svezia	0.1 (R) 0.2 (T)
Belgio	0.2 (I)	Nuova Zelanda	1 (I; TWA) 3 (I; STEL)	Svizzera	0.5 (I)
Canada-Ontario	0.2	Norway	0.1 (R) 1 (I)	NIOSH-USA	1 (TWA) 3 (STEL)
Canada-Quebec	0.2 (T)	SCOEL	0.05 (R) 0.2 (I)	OSHA-USA	5 (C)
Danimarca	0.1 (R) 0.3 (T)	Singapore	1 (TWA) 3 (STEL)		

Da Gestis, SER, e ACGIH. C = Ceiling; R = Respirabile; I = Inalabile; T = Totale.

Bibliografia

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile of Manganese. US Department of Health and Human Services. Publication n. PB2000108025 (2000).

American Association of Governmental Occupational Hygienists (ACGIH). 2015 TLVs an BEIs. ACGIH Publication, 2015.

Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. Int Arch Occup Environ Health. 2004 May;77(4):277-87.

Bevan R, Ashdown L, McGough D, Huici-Montagud A, Levy L. Setting evidence-based occupational exposure limits for manganese. Neurotoxicology. 2017 Jan; 58:238-248. doi: 10.1016/j.neuro.2016.08.005.

Deveau M, Maier A, Krewski D. Application of a framework for the selection of an appropriate occupational exposure limit for manganese. Neurotoxicology 58, 2017: 249-256.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). Gestis International Limit Values (disponibile a: <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>). Data ultimo accesso 9/02/2019.

International Programme on Chemical safety (1981). Manganese. Environmental health criteria N. 17. World Health Organization (WHO).

Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, Placidi D, Albini E, Migliorati P, Mergler D, Sassine MP, Palmi S, Alessio Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. Neurotoxicology. 1999 Apr-Jun;20(2-3):287-97.

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR, Mergler. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. Br J Ind Med. 1992 Jan;49(1):25-34.

Young T, Myers JE, Thompson ML. The nervous system effects of occupational exposure to manganese--measured as respirable dust--in a South African manganese smelter. Neurotoxicology. 2005 Dec;26(6):993-1000.

DICLOROMETANO

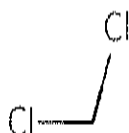
Nome della sostanza: **DICLOROMETANO (DCM)**

Numero EC: **200-838-9**

Numero CAS: **75-09-2**

Formula molecolare: **CH₂Cl₂**

Formula struttura:



Classificazione

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	Note
Carc. 2	H351	GHS08	-	-

In accordo alla classificazione armonizzata (CLP00) approvata dall'Unione Europea, la sostanza è sospetta di causare il cancro.

Informazioni sugli usi:

Questa sostanza è prodotta o importata nello spazio economico europeo in 100 000 - 1 000 000 tonnellate/anno.

Questa sostanza è usata nei seguenti prodotti: prodotti di lavaggio e pulizia, di rivestimenti, in adesivi e sigillanti, biocidi (e.g. disinfettanti, prodotti per il controllo degli animali), fitosanitari, cosmetici and prodotti per la cura della persona. Questa sostanza è usata nei processi industriali come intermedio.

La sostanza è utilizzata nella manifattura di prodotti chimici, tessili, pellami prodotti della gomma e della plastica. Inoltre è utilizzata nella ricerca scientifica e nello sviluppo.

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Premessa - Esposizione per via digestiva

Riguardo al diclorometano (DCM), l'esposizione per via digestiva è da ritenersi:

- senz'altro non ubiquitaria, possibilmente rilevante per la popolazione generale in particolari contesti di contaminazione di acque di falda e in specifico di acque per uso umano, anche come per effetto di clorurazione a fini disinfettivi (Yang, 2014; Wang, 2018);
- non rilevante in contesti di lavoro, salvo che a motivo di assunzioni croniche inapparenti (per deglutizione di nel muco di rivestimento delle vie respiratorie che abbia assorbito DCM) ovvero in ragione di ingestioni acute incidentali.

a) Esposizione per via respiratoria

L'esposizione a vapori di DCM è stata oggetto di numerosi studi; l'agente è prontamente assorbito per inalazione. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle seguenti considerazioni esposte in SCOEL SUM 130. *"Esperimenti in volontari umani hanno stabilito che tra il 70 e il 75 % del vapore di DCM inalato viene assorbito a seguito di un'esposizione a concentrazioni di 50 – 200 ppm (176 – 706 mg/m³)."*

L'esposizione a vapori di DCM in contesti non occupazionali è risultata significativa in particolari contesti di pesante inquinamento ambientale (Park, 2017; Makris, 2018; Huang, 2019); l'esposizione a vapori di DCM è comunque da assumersi come una criticità principalmente associata a contesti occupazionali.

b) Assorbimento sistemico per via percutanea

L'assorbimento sistemico di DCM attraverso la cute è significativo. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle considerazioni esposte a tale riguardo in SCOEL SUM 130.

c) Potenziale di danno immunologico

Non sono state reperiti evidenze dirette di un potenziale di sensibilizzazione allergica in carico a DCM.

Uno studio epidemiologico caso-controllo sui rapporti tra esposizioni occupazionali e occorrenza di sindrome di Sjögren ha peraltro documentato un rischio aumentato in misura statisticamente significativa tra i professionalmente esposti a DCM (OR = 9.28; 95 % CI 2.60 – 33.03) (Chaigne, 2015).

d) Potenziale di neurotossicità cronica e di tossicità cronica livello epatico

La biotrasformazione di DCM da parte delle ossidasi a funzione mista epatiche conduce alla formazione di CO; tale percorso metabolico deve essere considerato nella alla valutazione del potenziale di tossicità della sostanza (tanto da prefigurare come prospettivamente meritevole di attenzione l'ipotesi di un impiego del dosaggio della carbossiemoglobina – COHb . nel contesto di programmi di monitoraggio biologico dell'esposizione occupazionale a DCM, al netto del contributo del fumo di tabacco e di altre eventuali emissioni da combustione) (Banjoko, 2007 – non citato in SCOEL SUM 130: Boerleider, 2015). Sulla base di studi sperimentali in topi, il potenziale epatotossico di DCM risulta, in effetti, specificamente correlato alla sua metabolizzazione a CO, alla conseguente inibizione della respirazione mitocondriale,

all'induzione di ipossia tissutale da incremento della COHb in condizioni di esposizione sia cronica a dosi comprese tra 100 e 4000 ppm (Andersen, 2017), sia acuta (Wang, 2019).

Da molto tempo è stata segnalata in letteratura la neurotossicità di DCM per esposizioni a dosi tra 2000 e 5000 ppm in studi sperimentali su animali e a dosi tra 200 e 800 ppm in studi sull'uomo (Winneke, 1981 – non citato in SCOEL SUM 130).

Uno studio anch'esso molto datato aveva segnalato pur limitati effetti neurocomportamentali dell'esposizione occupazionale cronica a DCM a livelli compresi tra 75 e 100 ppm (Cherry, 1981 – citato in SCOEL SUM 130).

Tra le conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo a DCM vi sono le seguenti: *"Epatotossicità è stata osservata in studi di esposizione orale e inalatoria in diversi studi in animali; gli effetti neurologici sono stati anch'essi identificati come una potenziale area di preoccupazione"* (Schlosser, 2015).

La formazione di COHb indotta da DCM si è mostrata come una via della neurotossicità di DCM; *"un confronto tra le esposizioni a DCM e a CO incrociate con i livelli di COHb ha rivelato un deficit di performance più pronunciato per DCM che per CO, suggerendo un'additività dell'azione narcotica e di quella ipossica"* (Winneke, 1981 – non citato in SCOEL SUM 130). La neurotossicità di DCM, così come di tricloroetilene (TCE) e tetracloroetilene (PCE), è stata posta in relazione anche all'interazione diretta con *"diverse classi di recettori neuronali, in generale inibendo i recettori / canali eccitatori e potenziando i recettori / canali inibitori"* (Bale, 2011).

e) Potenziale di danno riproduttivo

Uno studio epidemiologico molto datato (Taskinen, 1986 – non citato in SCOEL SUM 130) aveva documentato, per donne al lavoro nell'industria farmaceutica, un incremento del rischio di aborto ai limiti della significatività statistica (2.3; $p = 0.06$). Non è stata reperita letteratura più recente riguardo ad eventuali effetti avversi di DCM sulla sfera riproduttiva.

f) Potenziale di genotossicità

Tra le conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo a DCM vi sono le seguenti: *"Sebbene vi siano delle lacune nella base di dati per la genotossicità di DCM (vale a dire, formazione di addotti al DNA e mutazioni genetiche in tessuti bersaglio in vivo), la positività dei saggi di danno al DNA correla con la disponibilità tissutale e/o di specie di glutatione S-transferasi (GST) funzionale, la via di attivazione – chiave per il cancro indotto da DCM"* (Schlosser, 2015).

L'attenzione agli effetti di DCM sulla GST e quindi al potenziale genotossico di DCM è ribadita in IARC, 2017.

Uno studio su tessuti delle vie biliari normali e tumorali era stato condotto in relazione a un cluster di colangiocarcinomi tra i lavoratori di un'industria della stampa giapponese esposti a 1,2-dicloropropano (1,2-DCP) e/o DCM, con risultati che avevano rivelato *"un differente processo di cancerogenesi nei casi dell'industria della stampa"* e hanno suggerito *"che i solventi organici che hanno dato luogo all'esposizione possano agire come cancerogeni per le cellule epiteliali biliari causando danno al DNA, per questo contribuendo allo sviluppo del carcinoma"* (Sato, 2014). Tale osservazione è stata ribadita in Kubo, 2017.

Uno studio sperimentale su topi esposti a 1,2-DCP e DCM ha indicato che *"1,2-DCP ha mostrato una più forte genotossicità nel fegato e che gli effetti genotossici erano grandemente aumentati dalla simultanea esposizione a DCM"* (Suzuki, 2014).

E' stato successivamente pubblicato un lavoro sperimentale che non riscontra genotossicità di 1,2-DCP e DCM (somministrati sia singolarmente, sia in combinazione) sul fegato di ratto in vivo (Hirata, 2017).

g) Cancerogenicità

ACGIH, 2001 aveva assegnato a DCM una notazione A3, vale a dire di cancerogeno animale confermato, ma con una rilevanza ignota per l'uomo.

Tra le conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della successiva review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo a DCM vi sono le seguenti: *"DCM è stato classificato come probabilmente cancerogeno nell'uomo in base primariamente su un'evidenza di cancerogenicità su due siti (fegato e polmone) in topi B6C3F1 maschi e femmine (esposizione inalatoria) e un sito (fegato) in topi B6C3F1 maschi (esposizione via acqua da bere), recenti studi epidemiologici su DCM (sette studi su tumori emopoietici pubblicati dal 2000) forniscono dati addizionali aumentando le preoccupazioni riguardo ad associazioni con il linfoma non-Hodgkin e il mieloma multiplo"* (Schlosser, 2015).

La potenzialità cancerogena di DCM è stata oggetto di riconsiderazione nella Monografia IARC n. 110, 2017 in esito alla quale, sulla base dei severi criteri di valutazione adottati dall'Agenzia, per l'agente è stata confermata la classificazione dell'agente come 2A - *"probabilmente cancerogeno per l'uomo"*: ciò sulla base di un'evidenza limitata nell'uomo, particolarmente riguardo all'associazione con il cancro del tratto biliare e il linfoma non-Hodgkin (NHL), e di un'evidenza sufficiente negli animali da esperimento.

Risulta tuttora in discussione se il meccanismo biologico preminente della cancerogenesi da DCM attenga ai suoi effetti genotossici (Sato, 2014; Kubo, 2017; Suzuki, 2014) ovvero, per via non genotossica, all'induzione di ipossia tissutale tramite la metabolizzazione a CO (Andersen, 2017); resta comunque che entrambi i meccanismi di azione cancerogena sono documentati.

In un già menzionato studio sperimentale su topi è stato osservato che *"l'espressione di un ampio numero di geni era alterata a 100 ppm con il massimo numerico di modificazioni che si verificavano da 500 a 2000 ppm"* e che *"cambiamenti nei geni del ciclo circadiano – primariamente fattori di trascrizione – mostravano forti risposte correlate alla concentrazione alle concentrazioni più elevate"*; a tali alterazioni del ciclo circadiano dell'espressione genica veniva associato il rischio di cancro (Andersen, 2017).

Riguardo all'evidenza epidemiologica di effetti cancerogeni di DCM nell'uomo, si menzionano di seguito i lavori di maggior rilevanza, tutti successivi ad ACGIH, 2001 e a SCOEL SUM 130, in parte successivi anche a Schlosser, 2015 ed a IARC. 2017.

Un'ampia revisione delle evidenze epidemiologiche relative al rapporto tra DCM e cancro (su 5 studi di coorte e 13 studi caso-controllo) aveva evidenziato che:

vi era una *"piccola indicazione di un rischio aumentato di cancro polmonare negli studi di coorte (SMR compresi tra 0.5 e 2.0)"*;

da tre ampi studi caso-controllo sui linfomi non-Hodgkin (NHL) incidenti in Europa e negli USA emergevano *"OR tra 1.5 e 2.2 con l'esposizione a diclorometano (sempre esposti o esposizione di categoria più elevata), con rischi più alti osservati in specifici sottogruppi di malattia"*;

emergevano inoltre *"più limitate indicazioni di associazioni con il cancro cerebrale, il cancro della mammella e il cancro del fegato e delle vie biliari"*

(Cooper, 2011 – citato in Schlosser, 2015).

Un incremento del rischio di mieloma multiplo (MM) è stato osservato tra i soggetti professionalmente esposti a DCM in uno studio caso-controllo che ha estratto i casi dai registri di patologia tumorale e i controlli dalla popolazione generale ed ha utilizzato dati anamnestici da interviste e attribuzioni di esposizione basate sui titoli di occupazione; il rischio risultava aumentato, ma non statisticamente significativo, tra tutti coloro che erano stati categorizzati come più o meno certamente esposti, diveniva anche statisticamente significativo quando le occupazioni che erano state caratterizzate come associate ad esposizione a DCM, ma con un basso livello di confidenza, venivano ricategorizzate come non associate ad esposizione a DCM (Gold, 2011).

Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione occupazionale a DCM e rischio di MM è stata riscontrata anche a seguito di una meta-analisi di 5 studi di coorte e 13 studi caso-controllo (OR 2.04 – 95 % CI 1.31 – 31.17); non sono state invece osservate associazioni tra DCM e NHL, leucemia, cancro della mammella, dei bronchi, della trachea, dei polmoni, del cervello e di altre parti del sistema nervoso centrale (Liu, 2013).

Nell'ambito della coorte Nordic Occupational Cancer (NOCCA) sono state studiate le relazioni dose-risposta (al netto di potenziali confondenti analizzabili) tra diversi solventi, tra cui DCM, e l'insorgenza di leucemia linfatica cronica; è stata rilevata un'associazione debole e limitata ai soli maschi per esposizioni cumulative inferiori o uguali a 12.5 ppm-anni (OR 1.19 – 95 % CI 1.01 – 1.41) e per esposizioni cumulative tra 12.5 e 74.8 ppm-anni (OR 1.23 – 95 % CI 1.01 – 1.51) (Talibov, 2017).

E' stato segnalato un cluster di 11 casi di colangiocarcinoma insorti tra il 1991 e il 2011 (età di insorgenza 25 – 45 anni) in un sottogruppo di 62 lavoratori esposti a 1,2-DCP e/o DCM nella *"sala prove di stampa"* o alla *"front room"* un'industria grafica giapponese; i livelli di esposizione stimati per i lavoratori della *"sala prove di stampa"* erano complessivamente tra 100 e 670 ppm per 1,2-DCP e tra 80 e 540 ppm per DCM (Kumagai, 2013). Era stato successivamente precisato che durante l'operazione di rimozione dell'inchiostro i livelli stimati di esposizione erano tra 150 e 620 ppm per 1,2-DCP e tra 0 e 560 ppm per DCM (Yamada, 2014) e che, tra i lavoratori esposti sia a 1,2-DPC sia a DCM, la massima esposizione di picco a DCM era stimata in 1300 ppm e la massima esposizione media a DCM sul turno era stimata in 440 ppm (Yamada, 2015).

In una coorte di lavoratori di lavanderie a secco, l'esposizione a DCM non è risultata associata ad un incremento del rischio di cancro renale (Purdue et al, 2017).

Sono stati osservati incrementi statisticamente significativi dell'incidenza di tumori delle cellule germinali (OR 1.52 – 95 % CI 1.11 – 2.08) e particolarmente di teratomi (OR 2.08 – 95 % CI 1.38 – 3.13) nonché di leucemie mieloidi acute (OR 1.64 – 95 % CI 1.15 – 2.32 sotto un singolo modello di analisi) in bambini da 0 a 5 anni di età residenti entro un raggio di 3 km da industrie caratterizzate da importanti emissioni di DCM; *"le stime di rischio erano dello stesso ordine di grandezza quando le emissioni si verificavano durante la gravidanza ovvero durante il primo anno di vita del bambino"* (Park, 2017).

Uno studio epidemiologico caso-controllo datato aveva segnalato un'associazione tra esposizione occupazionale ad alcuni solventi clorurati tra cui DCM, con la seguente precisazione: *"il rischio di tumori cerebrali astrocitici aumentava in rapporto alla probabilità e all'intensità media dell'esposizione nonché alla durata dell'impiego in lavori valutati come esposti a cloruro di metilene, ma non con al punteggio di esposizione cumulativa"*

(Heinemann, 1994 –non citato in SCOEL SUM 130). Le attribuzioni di esposizione su cui si era basata l'analisi di Heinemann, 1994 erano state contestate in Norman, 1994.

Uno studio epidemiologico di popolazione retrospettivo comparativo ha documentato un cluster di tumori cerebrali e del sistema nervoso centrale in genere (SIR aggiustati per età alla diagnosi compresi tra 11.3 e 25.7 – media 6.5 - 95 % CI 3.02 – 12.3) incidenti in una popolazione residente entro un raggio di 500 metri da uno stabilimento per la produzione di suole per calzature (Makris, 2018).

Pur in presenza di limiti tuttora persistenti nel corpus di conoscenze sulla cancerogenicità di DCM nell'uomo, emergono plurime evidenze epidemiologiche che, unite a considerazioni di natura meccanicistica, portano a considerare secondo il principio di precauzione anche le "basse" esposizioni occupazionali a DCM.

h) Rilevanza dell'esposizione a DCM in contesti occupazionali

L'esposizione occupazionale a DCM emerge come meritevole di attenta considerazione in sanità Pubblica principalmente in rapporto al diffuso impiego industriale di tale agente e alla sua presenza in prodotti di consumo.

Tra i principali usi industriali di DCM vanno evidenziati quelli come solvente per estrazioni nelle produzioni farmaceutiche e chimiche in genere.

Si segnala una necessità di attenzione riguardo all'esposizione a DCM di lavoratori che impiegano tale agente:

- per la pulizia di rulli di stampa da residui di inchiostri nell'industria grafica (Kumagai, 2013; Yamada, 2014; Yamada, 2015);

- per il lavaggio di circuiti degli impianti di stampaggio di suole ("fondi") in poliuretano per calzature nonché (in casi sporadici) operazioni di lavaggio "a secco" con uso di DCM, al fine di rimuovere i residui di agenti distaccanti dalle suole suddette nella fase produttiva immediatamente successiva a quella dello stampaggio (Orfei, 2004; Stopponi, 2016).

E' inoltre importante considerare la possibilità di significative esposizioni occupazionali a DCM ogni qual volta siano eseguite operazioni di sgrassaggio e pulizia in genere di superfici metalliche, ad esempio nell'industria dell'automobile e in altre articolazioni della metalmeccanica.

Significative esposizioni occupazionali a DCM possono aversi nella produzione e nell'impiego di fluidi di uso industriale che debbano rispondere a requisiti di non infiammabilità e nella cui formulazione entrino quindi uno o più composti organoclorurati.

Significative esposizioni occupazionali a DCM possono aversi anche per i lavoratori addetti a;

- operazioni di recupero di solventi esausti (raccolta presso i siti di generazione, pompaggio, filtraggio, distillazione, confezionamento, etc.);

- produzione e impiego di pitture, vernici e prodotti svernicianti nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di solventi "tecnici", anche per uso agricolo, nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di lubrificanti a base oleosa nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di impermeabilizzanti a base bituminosa e simili nella cui formulazione entrino solventi "di recupero".

DCM è usato in quantitativi modesti, ma in circostanze di stretta prossimità tra fonte di emissione e zona respiratoria degli addetti, quale solvente per attività di laboratori analitici / di ricerca.

Si fa presente che VLEP già in vigore in diversi altri paesi europei comunitari, sono differenti da quello presente nella Direttiva, vale a dire, in ordine alfabetico: Belgio – 177 mg / m³; Francia – 178 mg / m³; Germania – 180 mg / m³; Irlanda – 174 mg / m³; Lettonia – 150 mg / m³; Romania – 174 mg / m³; Spagna – 177 mg / m³. Il VLEP per DCM su 8 ore di esposizione è attualmente di 180 mg/m³ in Svizzera, di 174 mg/m³ in Australia, di 170 mg/m³ in Canada e in Israele. Vi sono anche VLEP di paesi europei comunitari molto differenziati rispetto a quelli di cui sopra, vale a dire, in ordine crescente: Ungheria – 10 mg / m³; Polonia – 80 mg / m³; Danimarca - 122mg / m³; Finlandia – 350 mg / m³; Regno Unito – 350 mg / m³.

Dichloromethane	Limit value - European	Limit value - Other countries	Limit value - Other countries	Limit value - Other countries
75-00-2	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³	mg/m ³
Australia	174	174		
Austria	10	177	230	230
Belgium	10	177		
Canada - Ontario	10			
Canada - Quebec	10	174		
Denmark	10	122	350	350
European Union	100	180	230 (7)	230 (7)
Finland	350	350	230 (7)	230 (7)
France	10	178	180	180
Germany (BfG)	10	180	180 (1)	180 (1)
Germany (BfA)	10	180	180 (7)	180 (7)
Ireland		10		10
Israel	10	174	170 (7)	170 (7)
Italy	10	174		
Japan	100			
Japan - ACGIH	10	177		
	100 (1)	177 (1)		
Latvia		150		150 (7)
New Zealand	10	174		
People's Republic of China		180		
Poland		80		
Romania	10	174		
Singapore	10	174		
South Korea	10	177		
Spain	10	177		
Sweden	10	180	230 (7)	230 (7)
Switzerland	10	180	180 (1)	180 (1)
Taiwan - ACGIH	10		170	
United Kingdom	100	350	350	350

In questa tabella si possono osservare gli Stati con VLEP diversi da quelli della Direttiva evidenziati dal riquadro rosso.

Bibliografia

- 1) ACGIH, 2001. Dichloromethane – Documentation. 1–18.
- 2) Andersen ME, Black MB, Campbell JL, Pendse SN, Clewell HJ III, Pottenger LH, Bus JSm Dodd DE, Kemp DC, McMullen PD, 2017. Combining transcriptomics and PBPK modelling indicates a primary role of hypoxia and altered circadian signalling in a dichloromethane carcinogenicity in mouse lung and liver. Toxicol Appl Pharmacol; 332: 149-58.
- 3) Banjoko SO, Sridhar Mynapelli KC, Ogunkola IO, Masheyi OO, 2007. Methylene chloride exposure and carboxyhemoglobin levels in cabinetmakers. Indian J Occup Environ Med; 11(2): 56-60.

- 4) Boerleider RZ, Olie JD, van Eijkeren JC, Bos PM, Hof BG, de Vries I, Bessems JG, meulenbelt J, Hunault CC, 2015. Evaluation of three physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling tools for emergency risk assessment after acute dichloromethane exposure. *Toxicol Lett*; 232(1): 21-7.
- 5) Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Hottemberg B, Lavigne C, Marchand-Adam S, maillot F, Diot E, 2015. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: a case-control study. *J Autoimmun*; 60: 80-5.
- 6) Cherry N, Venables H, Waldron HA, Wells GG, 1981. Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br J Ind Med*; 38(4): 351-5.
- 7) Cooper GS, Scott CS, Bale AS, 2011. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. *Int J Environ Res Public Health*; 8(8): 3380-98.
- 8) Delfino RJ, Gong H, Linn WS, Hu Y, Pellizzari ED, 2003. Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. *J Expo Anal Environ Epidemiol*; 13(5): 348-63.
- 9) Gobba F, Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E, Cavalleri A, 1997. The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ*; 199(1-2): 3-12.
- 10) Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, Hartge P, Favis S, De Roos AJ, 2011. The relationship between Multiple Myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med*; 68(6): 391-9.
- 11) Heinemann EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A, 1994. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med*; 26(2): 155-69.
- 12) Hirata T, Chao YM, Toyoda T, Akagi JI, Suzuki I, Nishikawa A, Ogawa K, 2017. Lack of in vivo mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of gpt delta rats administered singly or in combination. *J Appl Toxicol*; 37(6): 683-91.
- 13) Huang Y, Su T, Wang L, Wang N, Xue Y, Dai W, Lee SC, Cao J, Ho SSH, 2019. Evaluation and characterization of volatile air toxics indoors in a heavy polluted city of northwestern China in wintertime. *Sci Total Environ*; 662: 470-80.
- 14) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2017. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 110: 178-255.
- 15) Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T, 2017. Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and / or dichloromethane. *Ann Gastroenterol Surg*; 2(2): 99-105.
- 16) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G, 2013. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med*; 70(7): 508-10.
- 17) Liu T, Xu QE, Zhang CH, Zhang P, 2013. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*; 24(12): 2037-49.
- 18) Makris KC, Voniatis M, 2018. Brain cancer cluster investigation around a factory emitting dichloromethane. *Eur J Public Health*; 28(2): 338-43.
- 19) Norman WS 3rd, Boggs P, 1994. Flawed estimates of methylene chloride exposures. *Am J Ind Med*; 30(4): 504-9.
- 20) Orfei G, Astuti MC, Minnetti L, Mei R, Calisti R, 2004. Esperienze di misura dell'esposizione a solventi in aziende marchigiane della produzione di suole in poliuretano per calzature. *Giornale degli Igienisti Industriali*; 29(4): 250-7.
- 21) Park AS, Titz B, Ling C, Cockburn M, Heck JE, 2017. Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California. *Int J Hyg Environ Health*; 220(7): 1133-40.

- 22) Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC et al, 2017. Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. *Occup Environ Med*; 74(4): 268-74.
- 23) Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y, 2014. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol*; 75(8): 4745-54.
- 24) Schlosser PM, Bale AS, Gibbons CF, Wilkins A, Cooper GS, 2015. Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*; 123(2): 114-9.
- 25) Stopponi R, Tacconi C, Folletti I, Calisti R, Siracusa A. Upper airway and eye involvement in polyurethane shoe soles production workers. *G Ital Med Lav Ergon*; 38(2): 89-95.
- 26) Suzuki T, Yanagaba Y, Suda M, Wang RS, 2014. Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health*; 56(3): 205-14.
- 27) Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JJ, Kjaerheim K, tryggvadottir L, Pukkla E, 2017. Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: no risk in a population-based case-control study in four Nordic countries. *Int J Cancer*; 141(6): 1140-7.
- 28) Taskinen H, Lindbohm ML, Herminki K, 1986. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br J Ind Med*; 43(3): 199-205.
- 29) Yang F, Zhang J, Chu W, Yin D, Templeton MR, 2014. Haloacetamides versus halomethanes formation and toxicity in chloraminated drinking water. *J Hazard Mater*; 274: 156-63.
- 30) Wang H, Chen J, Suda M, Yanagiba Y, Weng Z, Wang RS, 2019. Acute inhalation co-exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane cause liver damage by inhibiting mitochondrial respiration and defense ability in mice. *J Appl Toxicol*; 39(2): 260-70.
- 31) Wang Q, Li NW, Li L, Li G, Gou S, Yang LX, 2018. [Organic distribution characteristics and influence on drinking water quality in the typical water sources for towns in the southwest hilly area of China] [article in Chinese] *Huan Jing Ke Xue*; 39(1): 109-16.
- 32) Winneke G et al, 1981. The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehav Toxicol Teratol*; 34): 391-5.
- 33) Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G, 2014. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health*; 56(5): 332-8.
- 34) Yamada K, Kumagai E, Endo G, 2015. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (second report). *J Occup Health*; 57(3): 245-52.

TETRACLOROETILENE OVVERO PERCLOROETILENE (PCE)

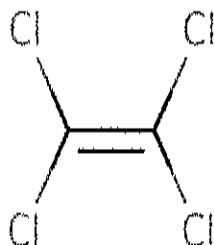
Identità della Sostanza: tetracloroetilene

Numero EC: 204-825-9

CAS: 127-18-4

Formula Molecolare: C₂Cl₄

Formula di struttura



Classificazione

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	Note
Carc. 2	H351	GH508	-	-
Aquatic Chronic 2	H411	GH509	-	-

In accordo con la classificazione armonizzata (CLP00) approvata dall'Unione Europea, questa sostanza è tossica per l'ambiente acquatico con effetti a lungo termine ed è sospetta di causare il cancro.

Informazione sugli usi

È importata o prodotta in quantitativi tra 100 000 - 1 000 000 tonnellate/anno.

Questa sostanza è utilizzata nei seguenti prodotti: prodotti per il lavaggio e la pulizia.

È utilizzata nei prodotti per il trattamento di superfici metalliche.

Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale di sostanze anche in sistemi chiusi con rilascio minimo. È probabile che altre emissioni nell'ambiente di questa sostanza provengano da uso interno come aiuto alla trasformazione e uso esterno come aiuto alla trasformazione.

La sostanza è prodotta in numerosi processi industriali (uso come intermedio).

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Premessa - Esposizione per via digestiva

Riguardo al tetracloroetilene ovvero percloroetilene (PCE), l'esposizione per via digestiva è:

- non ubiquitaria, ma possibilmente rilevante per la popolazione generale in contesti di contaminazione diffusa delle acque di falda, eventualmente in associazione a tricloroetilene (Azzellino et al, 2019), e quindi di acque per uso umano (Skender et al, 1994 – non citato in SCOEL SUM 133; Aschengrau et al, 2018);

- non rilevante in contesti di lavoro, salvo che a motivo di assunzioni croniche inapparenti (per deglutizione di nel muco di rivestimento delle vie respiratorie che abbia assorbito PCE) ovvero in ragione di ingestioni acute incidentali.

a) Esposizione per via respiratoria

L'esposizione occupazionale a vapori di PCE è stata oggetto di numerosi studi; l'agente è prontamente assorbito per inalazione. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle seguenti considerazioni esposte in SCOEL SUM 133. *"Nell'uomo, circa il 90% del tetracloroetilene inalato viene inizialmente ritenuto, cadendo al 50 % dopo un'esposizione di 8 ore. La captazione viene incrementata dall'esercizio fisico."*

b) Assorbimento sistemico per via percutanea

L'assorbimento sistemico di PCE attraverso la cute è significativo. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle considerazioni esposte a tale riguardo in SCOEL SUM 133.

c) Potenziale di danno immunologico

ECHA nella registrazione REACH identifica PCE come possibile causa di reazioni allergiche cutanee.

Uno studio epidemiologico caso-controllo sui rapporti tra esposizioni occupazionali e occorrenza di sindrome di Sjögren ha osservato un rischio aumentato in misura statisticamente significativa tra i professionalmente esposti a PCE (OR = 2.64; 95 % CI 1.20 – 5.77) (Chaigne, 2015).

Uno studio sperimentale, condotto per approfondire l'ipotesi di un nesso causale tra esposizione a PCE e insorgenza di lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerodermia nell'uomo, ha segnalato la capacità di PCE di indurre / esacerbare risposte autoimmuni in un modello animale (Wang, 2017).

d) Potenziale di neurotossicità cronica, di tossicità cronica a livello epatico e renale, di tossicità sul parenchima polmonare

Una delle conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo al PCE è la seguente: *"La neurotossicità è un effetto avverso sensibile del PCE"* (Guyton et al, 2014).

Una meta-analisi della letteratura riguardante gli effetti neurocomportamentali e neurofisiologici dell'esposizione di lungo termine a PCE ha fornito una valutazione quantitativa e una sintesi nella forma di curve dose-risposta utilizzando il parametro della dose cumulativa espressa come ppm-h/1000; è stato osservato che *"i rapporti relativi a basse concentrazioni di esposizione caratteristiche delle esposizioni non occupazionali hanno coerentemente documentato effetti di un ordine di grandezza comparabile con quelli riportati da studi occupazionali su concentrazioni più elevate"* (Benignus et al, 2009 – non citato in SCOEL SUM 133).

E' stato proposto che *"un effetto sul metabolismo della dopamina sia una plausibile modalità di azione per alcuni tipi di neurotossicità"* di PCE (Beliles RP, 2002 – non citato in SCOEL SUM 133).

Uno studio sperimentale su topi mirato alle relazioni dose-risposta di tossicità epatica e renale di TCE e PCE ha evidenziato che:

- PCE ha un effetto sui transcriptomi epatici e renali maggiore di TCE ;
- pressoché solo PCE agiva sulle vie epatiche e renali correlate ai mitocondri;
- effetti trascrizionali acuti di TCE e PCE si verificavano per dosi umane equivalenti a quelle degli effetti apicali (Zhou, 2017).

Uno studio epidemiologico caso-controllo sui fattori di rischio occupazionali e ambientali per la polmonite sclerosante ha documentato un rischio aumentato in misura statisticamente significativa soltanto tra gli esposti a PCE (OR = 13.33; 95 % CI 1.44 – 123.5 per tutte le polmoniti sclerosanti; OR = 31.6; 95 % CI 1.64 – 610.8 per un'osservazione ristretta alle sole polmoniti sclerosanti "criptogenetiche") (Jobard, 2017).

e) Potenziale di danno riproduttivo

Sono disponibili numerosi studi con i quali è stato analizzato il potenziale di danno riproduttivo dell'esposizione a PCE in epoca prenatale e nelle età dello sviluppo, con risultati incostanti.

E' stato riportato un rischio di aborto e di malformazioni congenite in donne professionalmente esposte a PCE nelle lavanderie "a secco" (Kyyronen et al, 1989 – citato in SCOEL SUM 133).

Uno studio epidemiologico caso-controllo di popolazione mirato ai difetti alla nascita ha evidenziato che tra i figli di donne che durante il primo trimestre di gravidanza erano state esposte ad acqua potabile contaminata da PCE in concentrazione superiore a 40 µg / litro risultavano aumentati, seppure non sempre in misura non statisticamente significativa, le spine bifide (OR = 2.0; 95 % CI 0.8 – 5.4), labbri leporini con o senza fissurazione palatale (OR = 3.8; 95 % CI 1.2 – 12.3) e le ipospadie (OR = 2.1; 95 % CI 0.5 – 8.3) (Aschengrau, 2018).

E' stato proposto che PCE possa indurre alterazioni della "integrità riproduttiva influenzando i livelli di prolattina" (Beliles RP, 2002 – non citato in SCOEL SUM 133).

f) Potenziale di genotossicità

In SCOEL SUM 133, 2009 veniva esposto che i dati epidemiologici *"non forniscono chiara evidenza di un'associazione tra esposizione a PCE e cancro"* (5.7.1. – pag. 25) e che i dati sull'animale da esperimento portavano a ipotizzare un meccanismo di cancerogenicità non genotossico, fortemente correlato alla metabolizzazione di PCE ad acido tricloroacetico (TCA) (5.7.2 – pag. 28).

La Monografia IARC n. 106 pubblicata nel 2014 (IARC, 2014), basata sull'attività di un gruppo di lavoro riunitosi nell'ottobre 2012, ha compreso un'ampia sezione dedicata al PCE, in aggiornamento di una precedente valutazione IARC del 1995 relativa a questa stessa sostanza; in essa sono tabulati i risultati di *"diversi studi cross-sectional"* che *"hanno valutato la genotossicità e gli effetti citogenetici associati al tetracloroetilene (Tabella 4.2)"; "questi studi hanno incluso determinazioni della frequenza di aberrazioni cromosomiche e degli scambi di cromatidi fratelli (sister-chromatid exchange - SCE), la frequenza di frammentiacentrici e la presenza di marcatori di stress ossidativo"*.

Le evidenze emerse successivamente a SCOEL SUM 133, 2009 hanno portato il gruppo di lavoro IARC estensore del report sul PCE incluso in IARC 2014 a concludere per la genotossicità, pur indiretta, di PCE proprio tramite la sua metabolizzazione ad acido dicloroacetico (DCA) e soprattutto a TCA (pag. 323). In IARC, 2014 è anche precisato che la genotossicità di PCE si esercita primariamente a livello del parenchima renale in quanto esso è sede diretta della suddetta metabolizzazione; a tale affermazione seguono considerazioni meccanicistiche specifiche sulla cancerogenicità di PCE a livello renale, epatico, del sistema emolinfopoietico e del sistema nervoso centrale. Lo studio lituano di Everatt et al, 2013 (successivo alla valutazione di IARC condotta nel 2012 e che ha portato alla pubblicazione di IARC, 2014) ha documentato la correlazione tra esposizione occupazionale a PCE in lavanderie a secco ed insorgenza di aberrazioni cromosomiche, formazione di micronuclei e danno primario al DNA valutato tramite il comet assay; dalle conclusioni di tale studio si evidenzia quanto segue. *"La concentrazione media di PCE nell'aria degli ambienti di lavoro dei lavoratori delle lavanderie a secco era di 31.4 mg/m³. (...) I risultati suggeriscono che (...) l'esposizione*

occupazionale cronica a solventi per il lavaggio a secco al di sotto del limite di esposizione occupazionale consentita di 70 mg/m³ può condurre a un rischio aumentato di danno genetico tra i lavoratori delle lavanderie a secco.”

Effetti di danno primario al DNA in addetti di lavanderie a secco esposti a PCE sono stati documentati anche in Azimil, 2017.

g) Cancerogenicità

La potenzialità cancerogena di PCE è stata oggetto di riconsiderazione nella Monografia IARC n. 106 (IARC, 2014) in esito alla quale, sulla base dei severi criteri di valutazione adottati dall'Agenzia, per l'agente è stata confermata la classificazione dell'agente come 2A - *“probabilmente cancerogeno per l'uomo”*; tale conclusione si è basata su una valutazione di evidenza limitata nell'uomo, con un'associazione positiva osservata per il cancro della vescica, e di evidenza sperimentale sufficiente in topi e ratti.

Una delle conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo al PCE è la seguente: *“E' probabile che PCE sia cancerogeno l'uomo”* (Guyton, 2014).

Si menzionano di seguito i lavori di maggior rilevanza riguardo all'evidenza epidemiologica di effetti cancerogeni di PCE nell'uomo, tutti successivi a SCOEL SUM 133 e in parte successivi a IARC, 2014 e Guyton, 2014.

Nell'ambito della coorte Nordic Occupational Cancer (NOCCA) sono state studiate le relazioni dose-risposta (al netto di potenziali confondenti analizzabili) tra TCE e PCE e diverse forme neoplastiche (Vlaanderen, 2013); è stato osservato un leggero, significativo aumento dei rischi di cancro epatico, linfoma non-Hodgkin (NHL) e mieloma multiplo (MM) (non invece di cancro renale) tra i soggetti con elevata esposizione occupazionale a PCE e i soggetti non professionalmente esposti a PCE; inoltre i rischi di cancro epatico e di NHL risultavano aumentare con l'aumento dell'esposizione continuativa a PCE.

Un incremento del rischio di mieloma multiplo (MM) è stato osservato tra i soggetti professionalmente esposti a PCE in uno studio caso-controllo che, estratti i casi dai registri di patologia tumorale e i controlli dalla popolazione generale, ha utilizzato dati anamnestici da interviste e attribuzioni di esposizione basate sui titoli di occupazione; il rischio risultava aumentato, ma non statisticamente significativo, tra tutti coloro che erano stati categorizzati da certamente a possibilmente esposti, diveniva statisticamente significativo quando le occupazioni che erano state caratterizzate come associate ad esposizione a PCE, ma con un basso livello di confidenza, venivano ricategorizzate come non associate ad esposizione a PCE (Gold, 2011).

Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione occupazionale a PCE ed insorgenza di micosi fungoide è stata osservata per le femmine con i più elevati livelli di esposizione stimata a PCE (OR = 11.39; 95 % CI 1.04 – 124.85); gli Autori hanno peraltro considerato tale evidenza non conclusiva in quanto un effetto corrispondente non è stato osservato tra i maschi (Morales-Suarez- Varela, 2013).

Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione occupazionale a PCE ed insorgenza di cancro prostatico è stata osservata in uno studio caso-controllo condotto in Canada tra la popolazione di Montreal, con riscontro di un OR di 4.3 (95 % CI 1.4 – 13); gli Autori precisavano che la limitata potenza dello studio precludeva inferenze robuste circa l'assenza di rischio osservata riguardo ad altre forme neoplastiche (Christensen, 2013).

Una meta-analisi condotta su studi sia di coorte sia caso-controllo ha documentato un rischio di cancro vescicale significativamente aumentato tra gli addetti alle lavanderie “a secco” specificamente esposti a PCE, nonché una certa evidenza di relazione dose-risposta; il meta-rischio relativo (mRR) risultava di 1.08 (95 % CI 0.82 – 1.42) tra tutti gli esposti a PCE

(tre studi con 463 casi esposti) e di 1.47 (95 % CI 1.16 - 1.85) tra i soli addetti alle lavanderie "a secco" (tre studi con 139 casi esposti), aumentava a 1.50 (95 % CI 0.80 - 2.84) in quattro studi caso-controllo in cui era stato condotto un aggiustamento per il fumo di tabacco (Vlaanderen, 2014).

Uno studio epidemiologico caso-controllo ha documentato un'associazione statisticamente significativa tra elevate esposizioni occupazionali a PCE e mortalità per cancro renale (OR = 3.1; 95 % CI 1.3 - 7.4); tale effetto si è mostrato indipendente da quello di possibili co-esposizioni a TCE - trielina, in quanto escludendo dal computo i soggetti con probabilità uguale o superiore al 50 % di essere esposti anche a TCE - trielina il rischio rimaneva sostanzialmente invariato (OR = 3.0; 95 % CI 0.99 - 9.0; la riduzione della numerosità dei casi portava il limite inferiore del CI poco al di sotto dell'unità, ma anche incrementava in misura importante il corrispondente limite superiore) (Purdue, 2017).

Un'estensione dello studio di mortalità di cui sopra ha portato a documentare quanto segue (Callahan, 2019). *"Nelle analisi interne di esposizione stimata al solvente con un lag di 20 anni, abbiamo osservato relazioni dose-risposta per il cancro vescicale (HR per esposizione media = 4.2 ; 95% CI = 0.7 - 24.5 e HR per esposizione elevata 9.2 ; 95% CI = 1.1 - 76.7 verso l'assenza di esposizione; P_{trend} = 0.08) e per il cancro renale (HR = 4.1 ; 95% CI = 0.7 - 22 e 24.4 ; 95% CI = 2.9 - 201.6, P_{trend} = 0.004). L'esposizione elevata è stata associata anche (...) a neoplasie maligne linfatico-emopoietiche (HR = 4.3 ; 95% CI = 1.4 - 13.6).*

Pur in presenza di limiti tuttora persistenti nel corpus di conoscenze sulla cancerogenicità di PCE nell'uomo, emergono plurime evidenze epidemiologiche che, unite a considerazioni di natura meccanicistica e tenuto conto delle analogie di struttura e di cinetica tra PCE e TCE - trielina (i due agenti condividono anche gran parte degli organi da assumersi come potenziali bersagli riguardo al rischio di cancro), portano a considerare secondo il principio di precauzione anche le "basse" esposizioni occupazionali a PCE.

h) Rilevanza dell'esposizione a PCE in contesti occupazionali

L'esposizione occupazionale a PCE emerge come meritevole di attenta considerazione in Sanità Pubblica principalmente in rapporto alle assai diffuse attività di lavaggio "a secco" di indumenti basate sull'impiego di tale agente; si segnala la necessità di una corrispondente attenzione anche per altri lavoratori che eseguono operazioni di lavaggio "a secco" con uso di PCE, al fine di rimuovere i residui di agenti distaccanti da suole ("fondi") in poliuretano per calzature nella fase produttiva immediatamente successiva a quella dello stampaggio (Orfei, 2004; Stopponi, 2016).

E' inoltre importante considerare la possibilità di significative esposizioni occupazionali a PCE ogni qual volta siano eseguite operazioni di sgrassaggio e pulizia in genere di superfici metalliche, ad esempio nell'industria dell'automobile e in altre articolazioni della metalmeccanica.

Significative esposizioni occupazionali a PCE possono aversi nella produzione e nell'impiego di fluidi di uso industriale che debbano rispondere a requisiti di non infiammabilità e nella cui formulazione entrino quindi uno o più composti organoclorurati.

Significative esposizioni occupazionali a PCE possono aversi anche per lavoratori addetti a:

- operazioni di recupero di solventi esausti (raccolta presso i siti di generazione, pompaggio, filtraggio, distillazione, confezionamento, etc.);

- produzione e impiego di pitture, vernici e prodotti svernicianti nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di solventi "tecnici", anche per uso agricolo, nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di lubrificanti a base oleosa nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

1. ACGIH, 2001. Tetrachloroethylene – Documentation. 1-11.
2. Aggazzotti G, Fantuzzi G, Predieri G, Righi E, Moscatelli S, 1994 a. Indoor exposure to perchlorethylene (PCE) in individuals living with dry-cleaning workers. *Sci Total Environ*; 156(2); 133-7.
3. Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E, Predieri G, Gobba FM, paltrinieri M, cavalleri A, 1994 b. Occupational and environmental exposure to perchlorethylene (PCE) in dry cleaners and their family members. *Arch Environ Health*; 49(6): 487-93.
4. Aschengrau A, Gallagher LG, Winter M, Butler L, Patricia Fabian M, Vieira VM, 2018. Modeled exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the occurrence of birth defects: a case-control study from Massachusetts and Rhode Island. *Environ Health*; 17(1): 75.
5. Azimi M, Bahrani MR, Rezaei Hachesu V, Zavar Reza J, Mihanpour H, Zare Sakhvidi MJ, Mostaghaci M, 2017. Primary DNA damage in dry cleaners with perchlorethylene exposure. *Int J Occup Environ Med*; 8(4): 224-31.
6. Azzellino A, Colombo L, Lombi S, Marchesi V, Piana A, Andrea M, Alberti L, 2019. Groundwater diffuse pollution in functional urban areas: the need to define anthropogenic diffuse pollution background levels. *Sci Total Environ* : 656: 1207-22.

Country	Year	Value	Unit
Algeria	1990	100	100
Algeria	1991	100	100
Algeria	1992	100	100
Algeria	1993	100	100
Algeria	1994	100	100
Algeria	1995	100	100
Algeria	1996	100	100
Algeria	1997	100	100
Algeria	1998	100	100
Algeria	1999	100	100
Algeria	2000	100	100
Algeria	2001	100	100
Algeria	2002	100	100
Algeria	2003	100	100
Algeria	2004	100	100
Algeria	2005	100	100
Algeria	2006	100	100
Algeria	2007	100	100
Algeria	2008	100	100
Algeria	2009	100	100
Algeria	2010	100	100
Algeria	2011	100	100
Algeria	2012	100	100
Algeria	2013	100	100
Algeria	2014	100	100
Algeria	2015	100	100
Algeria	2016	100	100
Algeria	2017	100	100
Algeria	2018	100	100
Algeria	2019	100	100
Algeria	2020	100	100
Algeria	2021	100	100
Algeria	2022	100	100
Algeria	2023	100	100
Algeria	2024	100	100
Algeria	2025	100	100
Algeria	2026	100	100
Algeria	2027	100	100
Algeria	2028	100	100
Algeria	2029	100	100
Algeria	2030	100	100
Algeria	2031	100	100
Algeria	2032	100	100
Algeria	2033	100	100
Algeria	2034	100	100
Algeria	2035	100	100
Algeria	2036	100	100
Algeria	2037	100	100
Algeria	2038	100	100
Algeria	2039	100	100
Algeria	2040	100	100
Algeria	2041	100	100
Algeria	2042	100	100
Algeria	2043	100	100
Algeria	2044	100	100
Algeria	2045	100	100
Algeria	2046	100	100
Algeria	2047	100	100
Algeria	2048	100	100
Algeria	2049	100	100
Algeria	2050	100	100
Algeria	2051	100	100
Algeria	2052	100	100
Algeria	2053	100	100
Algeria	2054	100	100
Algeria	2055	100	100
Algeria	2056	100	100
Algeria	2057	100	100
Algeria	2058	100	100
Algeria	2059	100	100
Algeria	2060	100	100
Algeria	2061	100	100
Algeria	2062	100	100
Algeria	2063	100	100
Algeria	2064	100	100
Algeria	2065	100	100
Algeria	2066	100	100
Algeria	2067	100	100
Algeria	2068	100	100
Algeria	2069	100	100
Algeria	2070	100	100
Algeria	2071	100	100
Algeria	2072	100	100
Algeria	2073	100	100
Algeria	2074	100	100
Algeria	2075	100	100
Algeria	2076	100	100
Algeria	2077	100	100
Algeria	2078	100	100
Algeria	2079	100	100
Algeria	2080	100	100
Algeria	2081	100	100
Algeria	2082	100	100
Algeria	2083	100	100
Algeria	2084	100	100
Algeria	2085	100	100
Algeria	2086	100	100
Algeria	2087	100	100
Algeria	2088	100	100
Algeria	2089	100	100
Algeria	2090	100	100
Algeria	2091	100	100
Algeria	2092	100	100
Algeria	2093	100	100

7. Beliles RP, 2002. Concordance across species in the reproductive and developmental toxicity of tetrachloroethylene. *Toxicol Ind Health*; 18(2): 91-106.
8. Benignus VA, Boyes WK, Geller AM, Bushnell PJ, 2009. Long-term perchlorethylene exposure: a meta-analysis of neurobehavioral deficits in occupationally and residentially exposed groups. *J Toxicol Environ Health*; 72(13): 824-31.
9. Callahan CL, Stewart PA, Blair A, Purdue MP; 2019. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Epidemiology*; 31(2): 285-90.
10. Chaigne B, Lasfargues G, marie I, Hottemberg B, Lavigne C, Marchand-Adam S, maillot F, Diot E, 2015. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: a case-control study. *J Autoimmun*; 60: 80-5.
11. Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H, Lavoué J, Aronson K, Siemiatycki J, 2013. Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med*; 55(2): 198-208.
12. Dias CM, Menezes HC, Cardeal ZL, 2017. Use of the exhaled air as an improved biomonitoring method to assess perchlorethylene short-term exposure. *Environ Res*; 156: 108-12.
13. Everatt R, Slapsyte G, Mierauskienė J, Dedonyte V, Bakiene L, 2013. Biomonitoring study of dry cleaning workers using cytogenetic tests and the comet assays. *J Occup Environ Hyg*; 10(11): 609-21.
14. Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E, 1987. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*; 48(9): 786-90.
15. Gobba F, Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E; Cavalleri A, 1997. The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ*; 199(1-2): 3-12.
16. Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, Hartge P, Favis S, De Roos AJ, 2011. The relationship between Multiple Myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med*; 68(6): 391-9.
17. Guyton KZ et al, 2014. Human health effects of tetrachloroethylene: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*; 122(4): 325-34.
18. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2014. Trichlorethylene, tetrachloroethylene and some chlorinated agents. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol 106: 1-512.
19. Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E, 1988. Urinary excretion of tetrachloroethylene (perchlorethylene) in experimental and occupational exposure. *Arch Environ Health*; 43(4): 292-8.
20. Jobard S, Chaigne B, Marchand-Adam S, lasfargues G, Diot E, 2017. Organizing pneumonia and occupational and environmental risk factors: a case-control study. *Int Arch Occup Environ Health*; 90(8): 865-71.
21. Kyyronen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K, Heinonen OP, 1989. Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *J Epidemiol Commun Health*; 43: 346-51.
22. Lucas D, Hervé A, Lucas R, Cabioch C, Cappellmann P, Nicolas A, Bodenes A, Jegaden D, 2015. Assessment of the exposure to perchlorethylene and its clinical repercussions for 50 dry-cleaners employees. *J Occup Hyg*; 12(11): 767-73.
23. Macca I, Carrieri M, Scarpellato ML, Scopa P, Trevisan A, Bartolucci GB. Biological monitoring of exposure to perchlorethylene in dry cleaning workers. *Med Lav*; 103(5): 382-93.
24. Morales-Suaréz-Varela MM; Olsen J, Villeneuve S, Johansen P, Kaerlev L, Llopis-Gonzalez A, Wingren G, hardell L, Ahrens W, Stang A, merletti F, Gorini G, Aurekoetxea JJ, Févotte J, Cyr D, Guénel P, 2013. Occupational exposure to

- chlorinated and petroleum solvents and mycosis fungoides. *J Occup Environ Med*; 55(8): 924-31.
25. Orfei G, Astuti MC, Minnetti L, Mei R, Calisti R, 2004. Esperienze di misura dell'esposizione a solventi in aziende marchigiane della produzione di suole in poliuretano per calzature. *Giornale degli Igienisti Industriali*; 29(4): 250-7.
 26. Popp W, Muller G, Baltes-Schmitz B, Wehrer B, Vahrenholz C, Schmieding W, Benninghoff M, Norpoth K, 1992. Concentrations of tetrachlorethylene in blood and trichloroacetic acid in urine in workers and neighbours of dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health*; 63(6): 393-5.
 27. Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC et al, 2017. Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. *Occup Environ Med*; 74(4): 268-74.
 28. Rastkari N, Yunesian M, Ahmadkhaninha R, 2011. Exposure assessment to trichloroethylene and perchloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Bull Environ Contam Toxicol*; 86(4): 363-7.
 29. Skender L, Karacic V, Bosner B, Prpic-Majic D, 1994. Assessment of urban population exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene by means of biological monitoring. *Arch Environ Health*; 49(6): 445-51.
 30. Stopponi R, Tacconi C, Folletti I, Calisti R, Siracusa A. Upper airway and eye involvement in polyurethane shoe soles production workers. *G Ital Med Lav Ergon*; 38(2): 89-95.
 31. Storm JE, Mazor KA, Shost SJ, Serle J, Aldous KM, Blount BC, 2013. Socioeconomic disparities in indoor air, breath, and blood perchlorethylene among adult and child residents of buildings with or without a dry cleaner. *Environ Res*; 122: 88-97.
 32. Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyyronen P, Martinsen JI, Kiaerheim K, Tryggvadottir L, Hansen J, Sparén P, Weiderpass E, 2013. Occupational exposure to trichloroethylene and perchlorethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic Countries. *Occup Environ Med*; 70(6): 393-401.
 33. Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, Blair A, Hansen J, Lynge E, Charbotel B, Loomis D, Kauppinen T, Kyyronen P, Pukkala E, Weiderpass E, Guha N, 2014. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect*;
 34. Wang G, Wang J, Ansari GAS, Khan MF, 2017. Autoimmune potential of perchlorethylene: role of lipid-derived aldehydes. *Toxicol Appl Pharmacol*; 333: 76-83.
 35. Xie WQ, Gong YX, Yu KX, 2018. Utilizing two detectors in the measurement of trichloroacetic acid in human urine by reaction headspace gas. *Biomed Chromatogr*; 2018: 32(10): e4288.
 36. Zhou YH, Cichoki JA, Soldatow VY, Scholl EH, Gallins PJ, Jima D, Yoo HS, Chiu WA, Wright FA, Rusyn I, 2017. Editor's highlight: comparative dose-response analysis of liver and kidney transcriptomic effects of trichloroethylene and tetrachloroethylene in B6C3F1 mouse. *Toxicol Sci*; 160(1): 95-110.

BISFENOLO A (BPA)

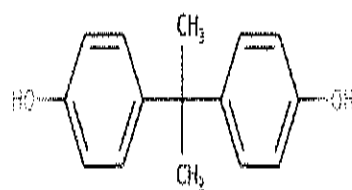
Nome della sostanza: Bisfenolo A

Numero EC: 201-245-8

Numero CAS: 80-05-7

Formula molecolare: C₁₅H₁₆O₂

Formula struttura:



Classificazione:

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	Note
Eye Dam. 1	H318	GHS05 GHS07 GHS08		
Skin Sens. 1	H317			
STOT SE 3	H335			
Repr. 1B	H360F			

In accordo con la classificazione armonizzata (CLP00) approvata dall'Unione Europea, questa sostanza può causare seri danni agli occhi, è sospetta di provocare danni alla fertilità, è un sensibilizzante cutaneo ed è un irritante respiratorio.

Informazioni sugli usi

È prodotta o importata nello spazio economico europeo in quantità pari a 1 000 000 - 10 000 000 tonnellate/anno.

È usata nella produzione di polimeri e nei processi industriali come intermedio.

È usata nelle seguenti aree: formulazione di miscele e / o re-packaging e in edilizia. Manifattura di prodotti in plastica, prodotti chimici, metalmeccanica ed attrezzature elettroniche e di alta precisione.

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Premessa - Esposizione per via digestiva

Riguardo al bisfenolo A (BPA), l'esposizione per via digestiva è:

- certamente rilevante e, in generale, di gran lunga prevalente per la popolazione generale;
- non rilevante in contesti di lavoro, salvo che a motivo di assunzioni croniche inapparenti (per deglutizione di polveri contenenti BPA adsorbite nel muco di rivestimento delle vie respiratorie e/o di macrofagi che abbiano inglobato particolato contenente BPA) ovvero in ragione di assunzioni acute incidentali.

a) Esposizione per via respiratoria

L'esposizione occupazionale a BPA è stata studiata pressoché solo in relazione alle polveri che lo contengono. In condizioni ordinarie di temperatura e pressione atmosferiche la tensione di vapore di BPA è bassa, ma non nulla; si segnala l'opportunità di un approfondimento di ricerca riguardo all'esposizione a vapori contenenti BPA in scenari di temperature elevate, ad esempio in produzione o impiego di BPA monomero e in produzione o impiego di resine epossidiche e plastiche polycarbonatiche basate su etere diglicidico di BPA (bisphenol A diglycyl ether – BADGE ovvero DGEBA).

Teil et al, 2016 hanno studiato la presenza di BPA nelle fasi sia particolata sia gassosa dell'aria outdoor di contesti urbani, suburbani e forestali, determinando l'agente su livelli complessivi dell'ordine di $0.1 \text{ ng} / \text{m}^3$.

Cokic et al, 2017 segnalano che polveri respirabili contenenti BPA hanno la potenzialità di rilasciare BPA monomero sia in acqua, sia in etanolo (tale circostanza di esposizione è stata studiata durante la lavorazione di materiali compositi in odontotecnica).

b) Contatto cutaneo

Suuronen et al, 2019 hanno quantificato l'esposizione cutanea all'etere diglicidico di BPA (BADGE ovvero DGEBA) durante l'applicazione di resine epossidiche in edilizia: *"tutti gli utensili studiati erano contaminati"*.

Non sono stati reperiti lavori relativi al contatto cutaneo con BPA monomero.

c) Assorbimento sistemico per via percutanea

SCOEL SUM 113 riporta i seguenti dati di assorbimento di BPA attraverso la cute umana in vitro:

- 13 % (da Morck, 2010);
- 46 % (da Zalko, 2010);
- 8.6 % (da Demierre, 2012, in cui è anche indicata la *"dose biodisponibile"* nella misura del 9.3 %).

Il suddetto studio di Demierre, 2012 è stato criticato da Gundert-Remy, 2013 come segue: "Utilizzare tale procedura (NdR: quella adottata da Demierre et al, 2012) significa che a una dose interna ottenuta dalla via non-orale viene comparata con una dose esterna per la via orale. Detta procedura sarebbe appropriata soltanto se l'assorbimento per via orale fosse del 100 %. Se l'assorbimento per via orale è minore del 100 % la procedura può sottostimare il rischio di esposizione per via non-orale. Per alcuni agenti chimici con un elevato metabolismo di primo

passaggio nel fegato, ad esempio il BPA, la situazione è anche più complessa e, in aggiunta, deve essere tenuto in considerazione l'organo bersaglio per la tossicità."

Toner et al, 2018 (NdR: le dichiarazioni di affiliazione indicano che si tratta di uno studio da Bayer e suoi consulenti) riportano un assorbimento dell'1.7 – 3.6 % di BPA attraverso la cute umana in vitro (tra i risultati dello studio è anche indicata la "dose biodisponibile" nella misura del 16 - 20 %).

Marquet et al, 2011 stimano, basandosi su estrapolazioni dalla cute di ratto a quella umana, una variabilità inter-individuale "di dieci volte" dell'assorbimento percutaneo di BPA nell'uomo (tale conclusione è citata in SCOEL SUM 113); essi inoltre precisano quanto segue. *"Un'ora di esposizione occupazionale su 2000 cm² (avambracci e mani) può condurre a un assorbimento di BPA di 4 µg/kg/giorno. Questo è l'8 % dell'assunzione giornaliera tollerabile (TDI) europea ed è molto prossimo al valore per il quale sono stati osservati effetti negli animali. Questo assorbimento deve perciò essere tenuto in conto quando si valutino i rischi da esposizione a BPA, almeno fino a quando studi di maggior rilievo sulla tossicità del BPA siano disponibili."*

Dancik et al, 2015 concludono che, per il BPA, la *"dose in grado di alterare vie biologiche"* (*"biological pathway altering dose"* - BPAD) *"calcolata da una sola concentrazione in vitro, può differire per un fattore fino a 55"* in conseguenza sia dell'impatto della dose applicata, sia dell'impatto che *"gli scenari di esposizione dermica possono avere sulla cinetica della permeazione cutanea"*.

L'assorbimento percutaneo di BPA tramite *"ricevute su carte termiche"* (*"thermal paper receipts"*) è stato studiato in Finlandia tramite due esperimenti di simulazione nell'uomo (tre volontari), la prima *"condotta sotto condizioni rappresentanti l'esposizione più probabile, vale a dire il lavoro di un cassiere in un supermercato"*, la seconda *"con una manipolazione di carta termica più intensa, di breve periodo (tre volte 5 minuti)"*, in entrambi i casi senza riscontrare che ciò portasse a un superamento del valore di BPA totale (coniugato + non coniugato) urinario corrispondente al 95 % percentile della popolazione assunta quale riferimento (lavoratori non professionalmente esposti a BPA), determinato in 8 µg / litro (Porras, 2014).

Quattro studi successivi, pubblicati tra il 2016 e il 2017, hanno invece documentato un significativo assorbimento percutaneo di BPA in lavoratori che manipolavano *"carte termiche"* (*"thermal papers"*, *"thermal paper receipts"*), con conseguente significativo riscontro di BPA urinario (Ndaw, 2016; Lv, 2017; Bernier, 2017; Russo, 2017).

Nell'ambito dell'Unione Europea l'uso di BPA nelle *"carte termiche"* andrà incontro a restrizione, come segue: *"Non deve essere immesso sul mercato nelle carte termiche in una concentrazione uguale o superiore allo 0.02 % in peso dopo il 2 gennaio 2020."* Si andrà quindi a una pur incompleta parziale sostituzione di BPA con suoi analoghi (bisfenoli F e S) ed eventualmente altre sostanze, con la qual cosa si renderanno necessarie valutazioni di esposizione integrate.

Uno studio recente (Liu, 2017) ha approfondito studiato la cinetica di BPA (sia libero, sia coniugato) a seguito di assorbimento sia percutaneo, sia digestivo e segnalato una *"prolungata esposizione a Bisfenolo A da singoli eventi di contatto dermico"*, precisando quanto segue:

- *"dopo l'esposizione digestiva, BPA-d₁₆ totale urinario aveva un picco entro 5 ore ed era rapidamente eliminato entro 24 ore"*;
- *"dopo l'esposizione dermica l'escrezione cumulativa aumentava linearmente per due giorni e metà dei partecipanti aveva BPA-d₁₆ urinario totale determinabile ancora dopo una settimana"*;

- *"i partecipanti che hanno ripetuto l'esposizione dermica hanno avuto BPA-d₁₆ determinabile nell'urina per nove giorni, hanno mostrato un'escrezione cumulativa lineare lungo cinque giorni e hanno avuto BPA-d₁₆ libero determinabile nel siero";*
- *"le proporzioni di BPA-d₁₆ nell'urina a seguito di esposizione dermica (0.71 % - 8.3 % del BPA-d₁₆ totale) erano generalmente più alte di quelle conseguenti ad esposizione digestiva (0.29 % - 1.43 % del BPA-d₁₆ totale)";*
- *"comparato all'esposizione a BPA per via dietetica, l'assorbimento dermico di BPA conduce a un'esposizione prolungata e può condurre a più elevate proporzioni di BPA non coniugato nella circolazione sistemica".*

Uno studio recente (Lu, 2018) ha valutato l'assorbimento percutaneo di BPA in rapporto a un set di 150 *"prodotti per la cura della persona"* (PCP), concludendo come segue. *"Sebbene la dieta sia la fonte principale e l'ingestione orale sia la via principale per l'esposizione umana a BPA, i risultati delle stime di assunzione dermica di BPA nel presente studio (NdR: realizzato in Cina) combinati con quelli di uno studio europeo mostrano che il contatto dermico è la via principale, essendo la carta termica il principale contributore, quando si consideri il BPA sia non-coniugato, sia coniugato nel corpo umano."*

Complessivamente è stato valutato (von Goetz, 2017) che:

- *"l'esposizione dermica a BAP tramite la carta termica e in misura minore tramite i prodotti cosmetici può contribuire per circa il 10 % in alcune fasce di età";*
- *"l'incertezza riguardo a tali stime è considerevole, ma poiché a seguito di un assorbimento dermico viene a mancare un metabolismo di primo passaggio del BPA, tramite coniugazione, le fonti dermiche possono essere di eguale o anche di maggior rilevanza tossicologica di quelle legate alla dieta."*

d) Potenziale di allergizzazione cutanea e respiratoria

E' ben nota la relazione di natura causale tra esposizione occupazionale a resine epossidiche e casi di asma e dermatite; in generale vi sono, peraltro, difficoltà nel raggiungere conclusioni riguardo al ruolo specifico esercitato da singoli componenti delle resine epossidiche, tra cui BPA, in tali processi patologici, nei quali intervengono co-esposizioni complesse a più agenti, tra i quali anche l'etere diglicidico di BPA (BADGE ovvero DGEBA) (Robinson, 2015).

Un recente studio pilota ha comunque documentato una sensibilizzazione cutanea specifica per BPA tra studenti di medicina dentale (Lyapina, 2017).

e) Proprietà di interferenza endocrina

Le potenzialità di disturbo endocrino di BPA, esercitate con meccanismi sia di natura estrogenica sia di altra natura (anche tramite interferenze con i recettori degli ormoni androgeni, dell'ormone tiroideo, dei glucorticoidi), sono state oggetto di studi recenti e conclusivi (Desdoits-Lethimonier, 2017; MacKay, 2018; Nesan, 2018; Strakovsky, 2018; Sheng, 2019).

E' stata riscontrata un'associazione tra concentrazioni urinarie di BPA e scarsa qualità dello sperma; *"un'analisi di regressione lineare multipla ha identificato un'associazione positiva tra concentrazioni urinarie di BPA 25° - 50° percentile e disomia cromosomica sessuale sullo sperma totale ($p = 0.004$)"; "la concentrazione urinaria di BPA inoltre incrementa la percentuale di spermatozoi immaturi (HDS) ($p = 0.018$) e diminuisce la motilità ($p = 0.03$)"* (Radwan, 2018).

Una recente rassegna della letteratura ha portato a concludere come segue: *"vi è una prova forte a confermare che BPA è un tossico ovarico, uterino e prostatico a un livello inferiore al più basso livello di effetto avverso osservato (LOAEL) (50 mg per kg di peso corporeo) così*

come del proposto livello di sicurezza (4 µg per kg di peso corporeo)" (Tomza-Marciniak, 2018).

f) Genotossicità

Sono state segnalate potenzialità di genotossicità a carico di BPA (Johnson, 2008 – citato in SCOEL SUM 113; Gajowik, 2013 – non citato in SCOEL SUM 113; Mokra et al, 2018).

g) Cancerogenicità

Nel 2014 un Advisory Group IARC ha dichiarato che il completamento dello studio statunitense NTP/FDA forniva elementi sufficienti per un revisione della potenzialità cancerogena di BPA da parte dell'agenzia.

La potenzialità cancerogena di BPA è stata oggetto di due successive rassegne, entrambe conclusive rispetto al rapporto tra BPA e neoplasie di mammella e prostata (Hui, 2015; Seachrist, 2016).

Uno studio epidemiologico sulla popolazione di Hong Kong ha fornito evidenza di una correlazione statisticamente significativa tra indice di esposizione cumulativa a BPA ("*cumulative BPA exposure index*" – CBPAI) e rischio di cancro della prostata (Tse, 2017). E' stato proposto che BPA eserciti la sua azione cancerogena tramite l'inibizione di funzione di comunicazione intercellulare in corrispondenza delle gap junctions (GJIC) tramite la via dei recettori per gli estrogeni (Zhang, 2019).

h) Rilevanza dell'esposizione a BPA in contesti occupazionali

Le esposizioni occupazionali a BPA che classicamente hanno ricevuto maggior attenzione sono quelle per **via respiratoria** collegate da un lato alla sintesi e al confezionamento del monomero, dall'altro alla sintesi e confezionamento delle resine che lo contengono (principalmente epossidiche e policarbonatiche) (Heinälä, 2017; Hines, 2017; Hines, 2018).

Uno studio ha approfondito la rilevanza dell'esposizione occupazionale a **polveri sia inalabili, sia respirabili** contenenti BPA, precisando che nel contesto produttivo in studio (stampaggio di plastica policarbonatica) "*l'emissione di BPA aumentava durante il processo di riscaldamento e la maggior parte delle particelle di BPA si depositava nella cavità nasale (63.37 %), di seguito nell'alveolo (30.7) e in trachea e bronchi (5.93 %)*" (Chao et al, 2015). Si è detto che significative esposizioni a BPA tramite **polveri respirabili** possono avvenire anche per lavorazioni meccaniche su resine a base di BPA (Cokic, 2017).

Si è detto che significative esposizioni a BPA possono avvenire per **via transdermica**.

Data la significatività dell'assorbimento transdermico di BPA tramite la manipolazione di "*ricevute in carta termica*" e "*carte termiche*" in genere (Porras, 2014; Hehn, 2016; Thayer, 2016; Ndaw, 2016; Lv, 2017; Bernier, 2017; Russo, 2017), un'attenzione specifica va rivolta ai lavoratori addetti a preparazione, confezionamento e impiego di tali articoli.

Considerato che l'uso di "*prodotti per la persona*" può dar luogo a significativo assorbimento transdermico di BPA (Lu, 2018), si segnala la necessità di un'attenzione specifica anche ai lavoratori addetti a formulazione, preparazione e confezionamento di tali articoli.

Considerate infine le evidenze riguardo alla cessione di BPA ad alimenti da parte di lamiere internamente trattate e di involucri plastici (Lorber, 2015; Repossi, 2016), si segnala la necessità di una specifica attenzione anche ai lavoratori del *food packaging*.

Un recente commentario ha discusso la necessità di un approfondimento complessivo riguardo alle problematiche delle esposizioni occupazionali attuali a BPA (Ribeiro, 2017).

Si registra ed evidenzia la circostanza che vi è dibattito attorno alla possibilità di determinare un livello derivato di non-effetto (DNEL) per il BPA (cfr. in particolare Johnson, 2008 – citato in SCOEL SUM 113; Beronius, 2013 – non citato in SCOEL SUM 113;

Teeguarden, 2013 – non citato in SCOEL SUM 113; Goodman, 2017; l'amplessima letteratura pertinente allo studio CLARITY per BPA fino a Vom Saal, 2018).

In tale contesto assume specifica rilevanza la posizione congiuntamente espressa da RAC e SEAC (ECHA, 2015), la quale tra l'altro considera entrambi i modelli di assorbimento percutaneo esposti da Marquet, 2011 e Demierre, 2012.

In ECHA, 2015 (cfr. tavole 12 e 18):

- l'esposizione dei lavoratori al 95° percentile viene stimata in 0.43 µg per kg di peso corporeo al giorno;
- il DNEL al 95° percentile per i lavoratori viene indicato in 0.2 µg per kg di peso corporeo al giorno.

In considerazione della rilevanza dell'assorbimento percutaneo di BPA, si propone l'aggiunta della notazione "cute".

Bibliografia

- 1) Beronius A, Johansson N, Rudén C, Hannerberg A, 2013. The influence of study design and sex-differences on results from developmental neurotoxicity studies of bisphenol A: implications for toxicity testing. *Toxicology*; 311(1-2): 13-26.
- 2) Bernier MR, Vandenberg LN, 2017. Handling of thermal paper: implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternative. *PLoS One*; 12(6): e0178449.
- 3) Chao Y, Chen J, Yang w, Ho T, Yen F, 2015. Exposure hazard to bisphenol A for labor and particle size distribution at polycarbonate molding plants. *Iran J Public Health*; 44(6): 783-90.
- 4) Cokic SM, Duca RC, Godderis L, Hoet PH, Seo JW, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL, 2017. Release of monomers from composite dust. *J Dent*; 60: 56-62.
- 5) Covaci A et al., 2015. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: overall results and determinants of exposure. *Environ Res*; 141: 77-85.
- 6) Dancik Y, Troutman JA, Jaworska J, 2015. Estimation of in vivo dose of dermally applied chemicals to estrogen / androgen receptor – mediated toxicity from in vitro data. Illustration with four reproductive toxicants. *Reprod Toxicol*; 55: 50-63.
- 7) Demierre AL, Peter R, Oberli A, Bourqui-Pittet M, 2012. Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicol Lett*; 213(3): 305-8.
- 8) Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Gaudriault P, Zalko D, Antignac JP, de Ceuninck Y, Platel C, Dejucq-rainsford N, Mazaud-Guittot S, Jégou B, 2017. Parallel assessment on the effects of bisphenol A and several of its analogs on the adult human testis. *Hum reprod*; 32(7): 1465-73.
- 9) ECHA, 2015. Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Bisphenol A ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-56/F ECHA/SEAC/ RES-O-0000001412-86-82/F Compiled version prepared by the ECHA Secretariat of RAC's opinion (adopted 5 June 2015) and SEAC's opinion (adopted 4 December 2015).
- 10) Gajowik A, Radzikowska J, Dobrzynska MM, 2013. Genotoxic effects of bisphenol A on somatic cells of female mice, alone and in combination with X-rays. *Mutat Res*; 757(2): 120-4.
- 11) Gao H, Yang BY, Li M, Febg LM, Shi XY, Zhao WH, Liu SJ, 2015. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine*; 94(1): e211.
- 12) Goodman JE, Peterson MK, Hizon ML, Pacheco Shubin S, 2017. Derivation of an oral Maximum Allowable Dose Level for Bisphenol A. *Regul Toxicol Pharmacol*; 86: 312-318.

- 13) Gundert-Remy U, Mielke H, Bernauer U, 2013. Commentary: dermal penetration of bisphenol A – consequences for risk assessment. *Toxicol Lett*, 217(2): 159-61.
- 14) Hartmann C, Uhl M, Weiss S, Scharf S, König J, 2016. Human biomonitoring of bisphenol A exposure in an Austrian population. *Biomonitoring*; 3: 5-14.
- 15) Heinälä M, Ylinen K, Tuomi T, Santonen T, Porras SP, 2017. Assessment of occupational exposure to bisphenol A in five different production companies in Finland.
- 16) Hehn RS, 2016. NHANES data support link between handling of thermal paper receipts and increased urinary bisphenol A excretion. *Environ Sci Technol*; 50(1): 397-404.
- 17) Hines CJ, Jackson MV, deddens JA, Clark JC, Ye X, Christianson AL, Meadows JW, Calafat AM, 2017. Urinary bisphenol A (BPA) concentrations among workers in industries that manufacture and use BPA in the USA. *Ann Work Expo Health*; 61(2): 164-82.
- 18) Heines CJ, Christianson AL, Jackson MV, Ye X, Pretty JR, Arnold JE, calafat AM, 2018. An evaluation of the relationship among urine, air, and hand measures of exposure to bisphenol A in US manufacturing workers. *Ann Work Expo Health*; 62(7): 840-51.
- 19) Johnson GE, Parry EM, 2008. Mechanistic investigation of low dose exposures to the genotoxic compounds bisphenol-A and rotenone. *Mutat Res*; 651(1-2): 56-63.
- 20) Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D, 2015. *Rocz Panst Zakl Hyg*; 66(1): 5-11.
- 21) Liu J, Martin JW, 2017. Prolonged exposure to bisphenol A from single dermal contact events. *Environ Scie Technol*; 51(17): 9940-9.
- 22) Lorber M, Schecter A, paepke O, Shropshire W, Christense K, Birnbaum L, 2015. Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environ Int*; 77: 55-62.
- 23) Lu S, Yu Y, Ren L, Zhang X, Liu G, Yu Y, 2018. Estimation of intake and uptake of bisphenols and triclosan from personal care products by dermal contact. *Sci Total Environ*; 621: 1389-96.
- 24) Lv Y, Lu S, Dai Y, Rui C, Wang Y, Zhou Y, Li Y, Pang Q, Fan R, 2017. Higher dermal exposure of cashiers to BPA and its association with DNA oxidative damage. *Environ Int*; 98: 69-74.
- 25) Lyapina MG, Krasteva A, Dencheva M, Tzekova M, Nikolov G, yaneva-Deliverska M, kiselova-Yaneva A, 2017. *Int J Occup Med Environ Health*; 30(3): 397-405.
- 26) McKay H, Abizaid A, 2018. A plurality of molecular targets: the receptor ecosystem for bisphenol-A (BPA). *Horm Behav*; 101: 59-67.
- 27) Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E, 2011. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol*; 85(9): 1035-43.
- 28) Mokra K, Wozniak K, Bukowska B, Sicinska P, Michalowicz J, 2018. Low-concentration exposure to BPA, BPF and BPAF induces oxidative DNA bases lesions in human peripheral blood mononuclear cells. *Chemosphere*; 201: 119-26.
- 29) Morck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, letta F, Rytting E, Mathiesen I, Paulesu L, Knudsen LE, 2010. Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reprod Toxicol*; 30(1): 131-7.
- 30) Morgan MK, Nash M, Barr DB, Starr JM, Scott Clifton M, Sobus JR, 2018. Distribution, variability, and predictors of urinary bisphenol A levels in 50 North Carolina adults over a six week monitoring period. *Environ Int*; 112: 85-99.
- 31) Mouneimne Y, Nasrallah M, Khoueiry-Zgheib N, Nasreddine L, Nakhoul N, Ismail H, Abiad M, Koleilat L, tamim H, 2017. Bisphenol A urinary level, its correlates, and

- association with cardiometabolic risks in Lebanese urban adults. *Environ Monit Assess*; 189(10): 517-528.
- 32) Ndaw S, Remy A, Jargot D, Robert A, 2016. Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health*; 89(6): 935-46.
 - 33) Nesan D., Sewell LC, Kurrasch DM, 2018. Opening the black box of endocrine disruption of brain development: lessons from the characterization of Bisphenol A. *Horm Behav*; 101: 50-8.
 - 34) Pirard C, Sagot, Deville M, Dubois N, Charlier C, 2012. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environ Int*; 48: 78-83.
 - 35) Porras SP, Heinälä M, Santonen T, 2014. Bisphenol A exposure via thermal paper receipts. *Toxicol Lett*; 230(3): 413-20.
 - 36) Radwan M, Wiegolmas B, Dziewirska E, Radwan P, Kaluzny P, Klimowska A, Hanke W, Jurewicz J, 2018. Urinary bisphenol A levels and male fertility. *Am J Men's Health*; 12(6): 2144-51.
 - 37) Repossi A, Farabegoli F, Gazzotti T, Zironi E, Pagliuca G, 2016. Bisphenol A in edible part of seafood. *Int J Food Safety*; 5:5666.
 - 38) Robinson L, Miller R, 2015. The impact of bisphenol A and phthalates on allergy, asthma, and immune function: an review of latest findings. *Curr Environ health Rep*; 2(4): 379-87.
 - 39) Ribeiro E, Ldeira C, Viega S, 2017. Occupational exposure to bisphenol A (BPA): a reality that still needs to be unveiled. *Toxics*; 5, 22.
 - 40) Russo G, Barbato F, Grumetto L, 2017. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: a pilot study. *Sci Total Environ*; 599-600: 68-75.
 - 41) Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, Prins GS, Soto AM, Keri RA, 2016. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol*; 59: 167-82.
 - 42) Sheng Z, Wang C, Ren F, Liu Y, Zhu B, 2019. Molecular mechanism of endocrine-disruptive effects induced by Bisphenol A: the role of transmembrane G-protein estrogen receptor 1 and integrin α 5 β 3. *J Environ Sci (China)*; 75: 1-13.
 - 43) Strakovsky RS, Schantz SL, 2018. Impact of bisphenol A (BPA) and phthalate exposures on epigenetic outcomes in the human placenta. *Environ Epigenet*; 4(3): dvy022.
 - 44) Suuronen K, Bäck B, Aalto-Korte K, Pesonen M., Jungewelter S, Henriks-Eckerman ML, Mäkelä E, 2019. Skin exposure to epoxy chemicals in construction coating, assessed by observation, interviews, and measurement. *Contact Dermatitis*; 80(1): 18-25.
 - 45) Teil MJ, Moreau-Guigon E, Blancard M, Alliot F, Gasperi J, Cladière M, Mandin C, Moukhtar S, Chevreuil M, 2016. Endocrine disrupting compounds in gaseous and particulate outdoor air phases according to environmental factors. *Chemosphere*; 146: 94-104.
 - 46) Thayer KA, Taylor KW, Garantziotis S, Schurman SH, Kissling GE, Hunt D, Herbert B, Church R, Jankowich R, Churchwell MI, Scheri RC, Birnbaum LS, Bucher JR, 2016. Bisphenol A, bisphenol S, and 4-hydroxyphenyl – isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in urine and blood of cashiers. *Environ Health Perspect*; 124(4): 437-44.
 - 47) Teeguarden JG, Hanson-Drury S, 2013. A systematic review of Bisphenol A “low-dose” studies in the context of human exposure: a case for establishing standards for reporting “low-dose” effects of chemicals. *Food Chem Toxicol*; 62: 935-48.
 - 48) Tomza-Marciniak A, Stepkowska P, Kuba J, Pilarczyk B, 2018. Effect of bisphenol A on reproductive processes: a review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*; 38(1): 51-80.

- 49) Toner F, Allan G, Dimond SS, Waechter JM Jr, beyer D, 2018. In vitro percutaneous absorption and metabolism of Bisphenol A (BPA) through fresh human skin. *Toxicol in Vitro*; 47: 147-55.
- 50) Tse LA et al, 2017. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environ Int*; 107: 1-7.
- 51) Vom Saal FS, 2018. Flaws in design, execution and interpretation limit CLARITY BPA's value for risk assessments of bisphenol A. *Basci Clin Pharmacol Toxicol*. (Epub ahead of print)
- 52) von Goetz N, Pirow R, Hart A, Bradley E, Pocas F, Arcella D, Lillegard ITL, Simoneau C, van Engelen J, Husoy T, Theobald A, Leclercq C, 2017. Including non-dietary sources into an exposure assessment of the European Food Safety Authority: the challenge of multi-sector chemicals such as Bisphenol A. *Regul Toxicol Pharmacol*; 85_70-8.
- 53) Zalko D, Aques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E, 2011. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*; 82(3): 424-30.
- 54) Zhang Q, Wu S, Liu L, Hou X, Jiang J, Wei X, hao W, 2019. Effects of bisphenol A on gap junctions in HaCaT cells as mediated by the estrogen receptor pathway. *J Appl Toxicol*; 39(2): 271-81.

Acido acrilico

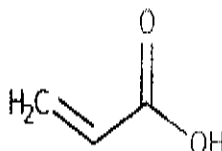
Nome della sostanza: **Acido Acrilico**

Numero EC: **201-177-9**

Numero CAS: **79-10-7**

Formula molecolare: **C₃H₄O₂**

Formula struttura:



Classificazione:

L'acido acrilico è una sostanza pericolosa in accordo con il regolamento CLP (EU 1272/2008). Causa gravi ustioni cutanee e danni agli occhi, è molto tossica per l'ambiente acquatico, è infiammabile sia in forma liquida che di vapore, è nocivo se ingerito, è nocivo a contatto con la pelle ed è nocivo se inalato, come riportato nella tabella seguente:

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	
Liquido Infiammabile cat.3	H226	GHS02 GHS09 GHS05 GHS07 Dgr	STOT SE 3; H335: C ≥ 1 %	Note D
Tossicità acuta cat. 4 *	H302			
Tossicità Acuta cat. 4*	H312			
Corrosivo per la pelle cat 1A	H314			
Tossicità Acuta cat. 4 *	H332			
Aquatica Acuta Cat 1	H400			

*

Informazioni sugli usi:

Questa sostanza è prodotta e/o importata in EU tra 1 000 000 - 10 000 000 tonnellate per anno.

Questa sostanza viene utilizzata dai consumatori, dagli operatori professionali (usi diffusi), nella formulazione o reimballaggio, nei siti industriali e nella produzione.

Uso per i consumatori

L'uso da parte dei consumatori per questa sostanza è possibile in quanto è utilizzata nei seguenti prodotti: inchiostri e toner, adesivi e sigillanti e prodotti di rivestimento. È probabile che si verifichi un altro rilascio nell'ambiente di questa sostanza da: uso interno e uso interno in sistemi chiusi con rilascio minimo (ad esempio liquidi di raffreddamento in frigoriferi, riscaldatori elettrici a base di olio).

Usi diffusi da parte di lavoratori professionisti

Questa sostanza è utilizzata nei seguenti prodotti: inchiostri e toner, adesivi e sigillanti, prodotti di rivestimento, prodotti per il trattamento delle superfici non in metallo, prodotti chimici di laboratorio, prodotti chimici di carta e coloranti, polimeri e prodotti per il lavaggio e la pulizia. Questa sostanza ha un uso industriale risultante nella produzione di un'altra sostanza (uso di prodotti intermedi). È, inoltre utilizzata nelle seguenti aree: stampa e riproduzione di supporti registrati e in ambito di ricerca e sviluppo scientifici.

È utilizzata per la fabbricazione di: prodotti in plastica.

È probabile che si verifichino altre emissioni nell'ambiente di questa sostanza da: uso interno (ad es. Liquido /detergenti per lavatrice, prodotti per la cura dell'auto, vernici e rivestimenti o adesivi, fragranze e deodoranti) e uso all'aperto che si traduce in inclusione in o su materiali (ad es. legante in vernici e rivestimenti o adesivi).

Formulazione o reimballaggio

Questa sostanza è utilizzata nei seguenti prodotti: polimeri, prodotti chimici di laboratorio, inchiostri e toner, prodotti di rivestimento e adesivi e sigillanti.

Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale: formulazione di miscele.

Utilizzo in siti industriali

È utilizzata per la produzione di polimeri, ha inoltre un uso industriale per la produzione di altre sostanze (uso di prodotti intermedi); è inoltre usata per la fabbricazione di prodotti chimici e di plastica. Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale: come fase intermedia nell'ulteriore produzione di un'altra sostanza (uso di prodotti intermedi) e durante la produzione di materiali termoplastici e come ausilio alla trasformazione.

Produzione

Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale: produzione della sostanza.

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Un'analisi della valutazione condotta da ACGIH nel 2001 e dallo SCOEL nel 2013 ha evidenziato che il punto di partenza per la derivazione del valore OEL è, in entrambe le valutazioni, lo studio di tossicità sub-cronica in ratto (Miller et. al 1981). Si tratta di uno studio di inalatoria a 90 giorni conforme alle linee guida OCSE condotto su ratti e topi per 6 giorni alle seguenti concentrazioni di acido acrilico: 0, 15, 75 o 225 mg/m³ (0, 5, 25 o 75 ppm). In particolare, in questo studio si è osservata una riduzione del guadagno di peso corporeo medio nelle femmine esposte a 75 e 225 mg/m³ (25 e 75 ppm). Non sono state osservate differenze significative nei pesi degli organi, nei parametri di chimica clinica, analisi delle urine parametri o patologia grossolana che potrebbero essere chiaramente correlati all'esposizione. Una lieve degenerazione dell'epitelio olfattivo nasale è stata osservata nei ratti a 225 mg/m³ (75ppm), ma non sono stati osservati effetti a 15 o 75 mg/m³ (5 o 25 ppm). Nei topi c'era un chiaro aumento correlato all'esposizione nella degenerazione focale dell'epitelio olfattivo del naso, con lesioni rilevate in tutti gli animali esposti alla dose di 225 mg/m³(75 ppm). Le lesioni sono state descritte come molto leggere a 15 mg/m³ (5ppm, 1/10 maschi e 4/10 femmine). L'effetto tossico dell'acido acrilico è l'irritazione locale dell'epitelio olfattivo che ha portato alla definizione del NOAEL di 25 ppm nel ratto (Miller et al 1981), ma non nel topo (Lomax et al 1994). Nella raccomandazione SCOEL/SUM/128 (Giugno 2012) lo SCOEL conclude che poiché l'acido acrilico non deve essere metabolizzato per causare irritazione, le differenze interindividuali nelle soglie di irritazione sensoriale dovrebbero essere piccole e pertanto definisce un valore OEL pari a 10 ppm (25ppm/2,5). Nella valutazione condotta da ACGIH, il valore di TLV-TWA proposto è 2 ppm. Applicando i criteri definiti nella guida R8 di ECHA per derivare la dose di non effetto per esposizione inalatoria per effetti sistemici in seguito ad esposizione ripetuta si ottiene un OEL pari a $25/(2,5 \times 5) = 2$ ppm, che coincide con il valore definito da ACGIH.

Confronto con valori limite di esposizione professionale internazionali

Dal sito Gestis(<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>) sono stati raccolti i valori limite internazionali, dal confronto con i cui dati risulta che il valore di 2 ppm proposto da ACGIH è quello adottato da tutti i paesi ad eccezione di Germania, Svezia, Svizzera e Regno Unito.

Sostanza CAS	Paese	Valore limite 8 ore		Valore limite- breve termine (STEL)	
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Acido Acrilico 79-10-7	Australia	2	5,9		
	Belgio	2	6,0		
	Canada - Ontario	2			
	Canada - Québec	2	5,9		
	Danimarca	2	5,9	4	11,8
	Unione Europea	10	29	20 (1)	59 (1)
	Finlandia	2	6	15 (1)	45 (1)
	Francia	2	6	10	30
	Germania (AGS)	10	30	10 (1)	30 (1)
	Germania (DFG)	10	30	10	30
	Irlanda	2	6		
	Lituania		5		
	Nuova Zelanda	2	5,9		
	Repubblica Popolare Cinese		6		
	Polonia		20		50
	Romania	1,7	5	3,4 (1)	10 (1)
	Singapore	2	5,9		
	Corea del Sud	2	6		
	Spagna	2	6		
	Svezia	10	30	15 (1)	45 (1)
	Svizzera	10	30	10	30
	USA - NIOSH	2	6		
	Regno Unito	[10]	[30]	[20]	[60]

Note relative alla tabella

Unione Europea	Grassetto: Valori limite indicativi di esposizione occupazionale (1) valore limite Ceiling (periodo di riferimento: 1 minuto)
Finlandia	(1) 15 minuti valore medio
Germany (AGS)	(1) 15 minuti valore medio
Germany (DFG)	STV 15 minuti valore medio
Romania	(1) 15 minuti valore medio
Spagna	notazione cute
Svezia	(1) 15 minuti valore medio

Regno Unito	Il comitato consultivo britannico sulle sostanze tossiche ha espresso preoccupazione per il fatto che, per quanto riguarda gli OEL riportati tra parentesi, la salute potrebbe non essere adeguatamente protetta poiché esistono dubbi sul fatto che il limite fosse basato su basi solide. Questi OEL sono stati inclusi nell'elenco pubblicato nel Regno Unito del 2002 e nel supplemento del 2003, ma sono stati omessi dall'elenco del 2005 pubblicato.
-------------	---

Metodi di misura

Il metodo OSHA n. 28 (data di redazione 1981) consente la determinazione di acido acrilico in aria utilizzando un campionamento attivo su fiala XAD 8. Dopo desorbimento con una miscela acqua: metanolo (1:1) l'analisi viene eseguita in HPLC con rivelazione spettrofotometrica a 210 nm. Il limite di quantificazione è di 0,042 mg/m³ (0,014 ppm) per un campionamento di 24 litri di aria ad un flusso di 0,1 l/min (4 ore). Il metodo è idoneo per la valutazione del rispetto del TLV-TWA ACGIH di 2 ppm e del OEL (8 ore) SCOEL di 10 ppm.

Il metodo OSHA n. PV 2005 (parzialmente validato data di redazione 1996) consente la determinazione di acido acrilico e acido metacrilico in aria utilizzando un campionamento attivo su fiala Anasorb 708 (due fiale in serie). Dopo desorbimento con metanolo, l'analisi viene eseguita in HPLC con rivelazione spettrofotometrica a 210 nm. Il limite di quantificazione (LoQ) è di 0,00888 mg/m³ (0,00301 ppm) per un campionamento di 24 litri di aria ad un flusso di 0,1 l/min (4 ore). Il LoQ corrisponde quindi a 0,21 microgrammi assoluti su fiala. Il metodo è idoneo per la valutazione del rispetto del TLV-TWA ACGIH di 2 ppm e del OEL (8 ore) SCOEL di 10 ppm. In caso di un campionamento protratto per 15 minuti (volume campionato 1,5 litri) il LoQ sarebbe di 0,142 mg/m³ e in caso di campionamento di 1 minuto (volume campionato 0,1 litri) sarebbe di 2,1 mg/m³.

Nel caso di un tempo di mediazione di 1 minuto il campionamento con fiala è difficilmente applicabile ed è preferibile l'utilizzo di strumenti a lettura diretta ed istantanea. L'acido acrilico può essere determinato tramite PID (detector a fotoionizzazione) che rileva i composti organici volatili. In caso di presenza non associata ad altre sostanze è possibile definirne la concentrazione anche se lo strumento è tarato specificamente su altri composti (ad esempio isobutilene).

Bibliografia

- 1) ACGIH, 2001. Acrylic Acid – Documentation. 1-4.
- 2) SCOEL/SUM/128, Acrylic Acid, June 2012
- 3) Lomax LG, Brown DW, Frederick CB (1994). Regional histopathology of the mouse nasal cavity following two weeks of exposure to acrylic acid for either 6 or 22 hours per day. Toxicologist 14:312.
- 4) Miller RR, Ayres JA, Jersey GC, McKenna MJ (1981). Inhalation toxicity of acrylic acid. FundamApplToxicol 1:271-277.
- 5) Guida R.8: ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, disponibili sul sito pubblico di ECHA.
- 6) Valori limite di esposizione internazionali disponibili sul sito Gestis al seguente link: <https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>

6. OSSIDI oggetto di deroga (NO, NO₂, CO)

L'articolo 6 della direttiva UE 2017/164 prevede che per le attività sotterranee in miniera e in galleria gli Stati membri possano avvalersi di un periodo transitorio che termini al più tardi il 21 agosto 2023 per quanto riguarda i VLEP per il monossido di azoto, il biossido di azoto e il monossido di carbonio. In base all'approfondimento sulle metodologie oggi disponibili per la misura di tali

sostanze nelle attività sotterranee ed in miniera, si può osservare che non sussistano preoccupazioni per quanto riguarda la fattibilità tecnica di tali misure entro i limiti indicati nella direttiva (considerando 17 della direttiva). Si evidenzia anche che nelle attività di scavo in Italia è presente una consolidata esperienza di misurazioni (gallerie autostradali e ferroviarie) utilizzate in occasioni di campagne di monitoraggio.

7. Diacetile

Per tale sostanza si ritiene che i valori previsti nella proposta di direttiva siano in linea con quanto oggi è vigente in alcuni stati europei (Finlandia, Germania e Svizzera). Gli effetti sull'apparato respiratorio con manifestazioni di tipo bronchiolitico sono tenuti quindi sotto controllo con l'applicazione del valore limite proposto.

CONFINDUSTRIA, CNA, CONFARTIGIANATO, CONFCOMMERCIO – OSSERVAZIONI SUL RECEPIMENTO DELLA DIRETTIVA (UE) 2017/64 CHE DEFINISCE UN QUARTO ELENCO DI VALORI INDICATIVI DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE IN ATTUAZIONE DELLA DIRETTIVA 98/2004/CE (AGENTI CHIMICI)

Premessa

La direttiva (UE) 2017/164, in fase di recepimento, definisce un quarto elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva agenti chimici 98/2004/CE.

La direttiva Agenti chimici conferisce alla Commissione europea il potere di fissare o rivedere i valori limite indicativi di esposizione professionale, secondo la disponibilità di tecniche di misurazione, previa consultazione del Comitato consultivo per la salute e sicurezza sul luogo di lavoro (ACSH – Advisory Committee health and safety).

A tal fine la Commissione è stata assistita nel processo di revisione dallo SCOEL – Comitato scientifico per i limiti dell'esposizione professionale (considerando 2 della direttiva 2017/164).

Il citato Comitato consultivo (tripartito) per la salute e sicurezza sul luogo di lavoro ha emesso propri pareri sul tema il 27 novembre 2014 e il 21 maggio 2015, dopo un lungo periodo di studio effettuato da un gruppo appositamente istituito all'interno del Comitato stesso (Gruppo di lavoro agenti chimici – WPC). Nell'ambito del Comitato è, inoltre, appositamente istituito ed ha contribuito ai lavori un gruppo di lavoro specifico per il settore minerario (SWP – standing working party)

La direttiva (UE) 2017/164 riporta valori limite indicativi di esposizione professionale per 31 sostanze chimiche che, una volta recepita, andranno ad integrare i valori limite di esposizione professionale (previsti dall'allegato XXXVIII del Dlgs 81/08).

A livello nazionale, lo scorso 27 marzo, durante la riunione della Commissione consultiva è stata illustrata la relazione di approfondimento redatta dal Comitato consultivo per la determinazione ed aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale (art. 232 Dlgs 81/08), trasmessa poi ai partecipanti il 20 maggio scorso.

Considerazioni sulla relazione del comitato ex art. 232

Le proposte effettuate dal Comitato, ex art. 232 citato, propongono, sostanzialmente, rispetto alle previsioni contenute nella direttiva in esame, l'abbassamento dei valori limite di esposizione per tre sostanze e la non fruizione del periodo di proroga per altre tre (di seguito una tabella riassuntiva).

AGENTE CHIMICO	VALORE LIMITE DIRETTIVA (8 ore - TWA)	PROPOSTE DEL COMITATO PER L'AGGIORNAMENTO DEI VALORI LIMITE IN RELAZIONE ALLE PREVISIONI DELLA DIRETTIVA
DICLOROMETANO	100 ppm	Riduzione del valore a 50 ppm
TETRACLOROETILENE	138 mg/m ³	Non è stato proposto un valore diverso
BISFENOLO A	2 mg/m ³	Aggiunta l'annotazione cute
ACIDO ACRILICO	10 ppm	Riduzione del valore a 2 ppm e aggiunta l'annotazione cute
MANGANESE E COMPOSTI INORGANICI	0.2 mg/m ³ frazione inalabile 0.05 mg/m ³ frazione respirabile	Riduzione dei valori a: 0.1 mg/m ³ frazione inalabile 0.02 mg/m ³ frazione respirabile
DIACETILE	0.07 mg/m ³	Non è stato proposto un valore diverso
MONOSSIDO DI AZOTO	2.5 mg/m ³	Per le attività sotterranee in miniera e in galleria, si propone, sostanzialmente, di non avvalersi del periodo transitorio fino al 21 agosto 2023
MONOSSIDO DI CARBONIO	23 mg/m ³	Per le attività sotterranee in miniera e in galleria, si propone, sostanzialmente, di non avvalersi del periodo transitorio fino al 21 agosto 2023
BIOSSIDO DI AZOTO	0.96 mg/m ³	Per le attività sotterranee in miniera e in galleria, si propone, sostanzialmente, di non avvalersi del periodo transitorio fino al 21 agosto 2023

Le proposte avanzate nella relazione del Comitato non sono a nostro avviso condivisibili.

Riportiamo di seguito le motivazioni.

- Il Comitato valori limite - in base a quanto si evince dalla relazione— ha effettuato le valutazioni dal punto di vista puramente tecnico scientifico senza ulteriori opportune valutazioni anche in ordine, ad esempio, alla disponibilità di tecniche di misurazione.

La relazione, inoltre, pur presentando proposte molto significative, non contiene alcun riferimento alla fattibilità e all'impatto tecnico e socio-economico che tali modifiche introdurrebbero.

Evidenziamo, infatti, che la direttiva agenti chimici, seppur in riferimento ai valori limite obbligatori, stabilisce che si tenga conto dei fattori di fattibilità mantenendo al tempo stesso l'obiettivo di garantire la salute dei lavoratori sul luogo di lavoro. Principio questo che, in relazione a modifiche così rilevanti, sarebbe, a nostro avviso, opportuno mutuare, in fase di recepimento della direttiva, prevedendo una valutazione di fattibilità e di impatto sia tecnico che socio – economico per ogni modifica proposta, rispetto a quanto previsto dalla direttiva in esame.

A nostro avviso, nella relazione non si tiene adeguatamente conto né dell'eventuale introduzione di livelli di regolazione superiori rispetto a quelli richiesti dalla direttiva, né del fatto che tutti i valori limite già fissati nella direttiva in esame sono frutto di studio e di pareri redatti a livello europeo, nell'ambito del Comitato consultivo della Commissione europea, tripartito e pertanto già beneficiari di un percorso condiviso e approfondito di studio e analisi dal punto di vista scientifico.

La scelta di rivedere al ribasso alcuni valori limite che sono stati concordati e condivisi a livello europeo mette, altresì, da un lato, "implicitamente" in discussione l'operato, la competenza e il processo che porta alla definizione dei valori limite e, dall'altro, rischia di creare condizioni di svantaggio competitivo per le imprese italiane nel confronto con gli altri partner europei. Eventuali sollecitazioni relative a specifici valori limite dovrebbero infatti essere approfondite durante le varie fasi della discussione a livello europeo, così che eventualmente possa beneficiarne l'intera UE, a meno di circostanze eccezionali a livello nazionale.

Evidenziamo, inoltre, che alcuni stati membri hanno recepito la direttiva (UE) 2017/164 aumentando i valori limite previsti dal legislatore europeo, come si evince dalla stessa relazione del Comitato valori limite.

- Con riferimento, in particolare, al diclorometano, al manganese, all'acido acrilico e al bisfenolo A, si evidenzia che, nei pareri dell'ACSH, le proposte sono basate sulle raccomandazioni dello SCOEL ed hanno trovato, altresì, una piena condivisione da parte dei rappresentanti dei datori di lavoro, dei governi e dei lavoratori, senza alcun commento (a meno che nel bisfenolo A).

Sono ben evidenziate, inoltre, negli stessi pareri, con riferimento al monossido di carbonio, al monossido di azoto e al biossido di azoto, le problematiche legate alla difficoltà di rispettare i valori limite nelle attività sotterranee in miniera e in galleria (anche per queste tre sostanze i valori limite, presenti nei pareri, sono basate sulle raccomandazioni dello SCOEL).

- Le raccomandazioni dello SCOEL si basano su analisi molto dettagliate e, ad esempio, per il manganese la raccomandazione SUM 127, nelle conclusioni, precisa che lo SCOEL ha considerato anche un numero di scenari peggiori, considerando studi chiave per avere la certezza che i valori limite proposti fossero sufficientemente protettivi ed *"i risultati di questo approccio, basato su scenari peggiori, ha dato esiti che erano notevolmente simili alle due raccomandazioni SCOEL sui valori limite di esposizione e quindi confermano la loro adeguatezza."*

Evidenziamo, altresì, che relativamente al Bisfenolo A la raccomandazione dello scoel SUM 113, nel paragrafo finale, specifica in modo chiaro che l'annotazione cute non è necessaria.

- La relazione propone valori più restrittivi, ad esempio per il diclorometano un valore di 50 ppm (8 ore TWA), invece che 100 come previsto dalla direttiva e per l'acido acrilico 2 ppm (8 ore TWA) (invece che 10 come previsto dalla direttiva). Questo in contrasto con i criteri che dovrebbero guidare il legislatore nel recepire le direttive comunitarie dettati dalla legge n. 183/2011 che all'art. 15 prevede che *"gli atti di recepimento di direttive comunitarie non possono*

prevedere l'introduzione o il mantenimento di livelli di regolazione superiori a quelli minimi richiesti dalle direttive stesse".

In aggiunta, i valori proposti nella direttiva paiono già cautelativi nei confronti della tutela della salute dei lavoratori: un loro ulteriore abbassamento, come proposto dalla relazione, in assenza di valutazione di impatto tecnico - economico, rischia di comportare pesanti ripercussioni sulle imprese italiane.

- Infine, la proposta (contenuta sostanzialmente nella citata relazione) di non avvalersi del periodo transitorio fino al 21 agosto 2023, come invece previsto dalla direttiva in esame, per i valori limite per il monossido di azoto, il biossido di azoto e il monossido di carbonio è, a nostro avviso, non condivisibile. I settori interessati ci hanno, infatti, confermato le difficoltà nel rispettare questi valori per le attività sotterranee in miniera ed in galleria, soprattutto, ad esempio, con riferimento alle miniere piccole.

Ribadiamo, infatti che, nel parere dell'ACSH, è evidenziato che: tutti i gruppi di interesse concordano sui valori proposti per il monossido di azoto ed il biossido di azoto, pur riconoscendo le sfide specifiche e i problemi pratici nell'applicazione di tali valori nelle miniere e nelle gallerie, anche in relazione alle specifiche tipologie di processo, all'attrezzatura e alla progettazione / layout della miniera o del tunnel.

Il gruppo di lavoro sugli agenti chimici (WPC) ha incoraggiato, inoltre, il gruppo di lavoro permanente per l'industria estrattiva (SWP) a fornire indicazioni pratiche su come poter raggiungere tali limiti di esposizione nella massima misura possibile.

Il parere evidenzia, altresì, le difficoltà relative, tra l'altro, alle metodologie di misurazione per il biossido di azoto negli ambienti minerari e nelle gallerie.

Analoghe preoccupazione sono evidenziate, infine, nel parere dell'ACSH, in riferimento al monossido di carbonio, soprattutto riguardo alla fattibilità dell'attuazione e alla potenziale necessità di un periodo transitorio di questi valori limite nel settore minerario. Su questo tema, in particolare il SWP ha espresso dubbi riguardo alla capacità del settore di adottare questi valori limite.

Conclusioni

Alla luce delle considerazioni sopra riportate, la direttiva, a nostro parere, ha avuto un sufficiente grado di condivisione, approfondimento e di studio a livello europeo, visto il complesso iter che ha portato alla sua definizione. Sarebbe importante, quindi, recepirla senza alcuna modifica dei valori limite di esposizione, già fissati nella direttiva (UE) 2017/164 e mantenendo le deroghe previste. Tali modifiche, inoltre, potrebbero determinare condizioni di svantaggio competitivo per le imprese italiane nel confronto con gli altri partner europei. Questo, soprattutto, in assenza di valutazioni di

impatto anche in merito alla disponibilità di tecniche di misurazione e alla luce della previsione che *"gli atti di recepimento di direttive comunitarie non possono prevedere l'introduzione o il mantenimento di livelli di regolazione superiori a quelli minimi richiesti dalle direttive stesse"* (L. n. 183/2011, art. 15).

**Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento
dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici**

Verbale della riunione del 14 gennaio 2019
(approvato nella seduta del 5 febbraio 2019)

Il giorno 14 gennaio 2019, presso il Ministero del lavoro e delle politiche sociali, sede di via Forno n. 8 – Roma è riunito il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici, convocata con nota del 21 dicembre 2018 (prot. 24176) per discutere il seguente ordine del giorno:

1. Insediamento del Comitato;
2. Esame Direttiva (UE) 2017/164 della Commissione per il recepimento nell'ordinamento nazionale;
3. Varie ed eventuali.

Sono presenti:

Amministrazioni pubbliche centrali

Romolo de Camillis (Ministero del lavoro e delle politiche sociali, Direttore Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali - presente dalle ore 11:15 alle ore 11:30)

Maria Teresa Palatucci (Ministero del lavoro e delle politiche sociali, Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali – Dirigente della Divisione III - presente dalle ore 11:15 alle ore 11:30)

Ludovica Malaguti Aliberti, in rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell' Istituto Superiore di Sanità – con funzioni di Presidente

Giovanna Tranfo, in rappresentanza del Ministero della Salute

Maria Giuseppina Lecce, in rappresentanza del Ministero della Salute

Alessandra Pera, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Claudio Colosio, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Maria Teresa Russo, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Roberto Calisti, in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione Marche

Maria Cristina Aprea, in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione Toscana

Assente giustificato: Michele Mongillo – in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione del Veneto

Segreteria della Commissione: Luigi Piccolo e Antonella Pagani – Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali – Divisione III.

Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali

La riunione inizia alle ore 11:15.

Il Comitato viene insediato dal dott. Romolo de Camillis, Direttore Generale della Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali, il quale, nel ringraziare i componenti per la loro partecipazione, ricorda loro che il Comitato ha un compito importante da adempiere dovendo, in tempi molto ristretti, elaborare una proposta di valutazione e di recepimento della Direttiva 2017/164 che individua 31 sostanze o famiglie di sostanze al fine di fissare valori limite indicativi di esposizione professionale per la trasposizione in decreto ministeriale.

Il Direttore Generale invita ciascun componente a presentarsi e ad indicare l'Amministrazione designante.

Alle ore 11:30 il Direttore Generale Romolo de Camillis e la dott.ssa Maria Teresa Palatucci lasciano la riunione.

Il Comitato concorda all'unanimità che, per la validità delle riunioni, sia necessario un numero minimo di 5 componenti.

I presenti individuano all'unanimità i criteri per definire quali tra le 31 sostanze oggetto della Direttiva siano da approfondire.

I criteri concordati sono:

- le caratteristiche di pericolo;
- le quantità circolanti;
- le metodologie analitiche;
- il rapporto con altri valori limite internazionali;

Si è passati poi all'analisi puntuale di tutte le sostanze individuando quelle più problematiche e i componenti incaricati del relativo approfondimento come da tabella.

14 gennaio 2019

Tabella con Valori ACHG per i 31 agenti  **Cristina Aprea**

Manganese e composti inorganici

È una sostanza interessante perché molto utilizzata,  **Claudio Colosio**
presa in carico da Colosio per approfondimenti:

Organoclorurati:

Diclorometano
Tetracloruro di Carbonio
Cloruro di vinilene
1,4 diclorobenzene
tetracloroetilene

 **Roberto Calisti**

Ossidi:

Monossido di Carbonio
Monossido di Azoto
Biossido di Azoto

 **Cristina Aprea**

Da approfondire per la
metodologia di misura

Acetato di Etila

 **Ludovica/Alessandra**

Acido Acrilico

 **Cristina Aprea**

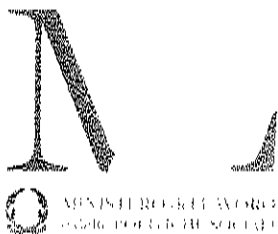
Bisfenolo A

 **Roberto Calisti**



Si concorda di far circolare per email, tra i componenti del Comitato, il lavoro svolto. Si

Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali



raccomanda il massimo riserbo sulla diffusione di ogni informazione connessa alle attività del Comitato.

Vengono fissate infine le date delle prossime riunioni: 5 e 27/2/2019.

La riunione finisce alle ore 15:00.

La Presidente
Ludovica Malaguti Aliberti

I segretari della riunione odierna
Antonella Pagani
Luigi Piccolo



Il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali

Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici

Verbale della riunione del 27 febbraio 2019

Il giorno 27 febbraio 2019, presso il Ministero del lavoro e delle politiche sociali, sede di via Forno n. 8 – Roma, si è riunito il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici, convocata con nota prot 1769/2019 per discutere il seguente ordine del giorno:

1. Approvazione del verbale della seduta del 5 febbraio 2019
2. Proseguimento esame Direttiva (UE) 2017/164 della Commissione per il recepimento nell'ordinamento nazionale;
3. Varie ed eventuali.

Sono presenti:

Ludovica Malaguti Aliberti, in rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Istituto Superiore di Sanità – con funzioni di Presidente
Giovanna Tranfo, in rappresentanza del Ministero della Salute
Maria Giuseppina Lecce, in rappresentanza del Ministero della Salute
Alessandra Pera, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali
Claudio Colosio, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali
Maria Teresa Russo, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali
Roberto Calisti, in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione Marche
Michele Mongillo – in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione del Veneto

Assente giustificato: Maria Cristina Aprea, in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione Toscana

* * * * *

La riunione inizia alle ore 10:30.

E' stato approvato il verbale della riunione del 5 febbraio 2019.

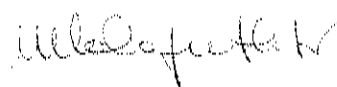
Si è proceduto alla lettura e condivisione della Relazione di accompagnamento che sarà inviata alla Direzione Generale del Ministero del Lavoro unitamente al verbale per fornire gli elementi tecnico-scientifici alla base delle decisioni relative alla definizione di Valori Limite di Esposizione Professionale (VLEP) per le sostanze e famiglie di sostanze presenti nell'allegato della Direttiva oggetto del recepimento. Tale relazione è parte integrante del verbale e presente in allegato.

Si propongono modifiche di VLEP per i seguenti agenti: Manganese e composti inorganici, Diclorometano e Acido Acrilico; inserimento della notazione "Cute" per Bisfenolo A e Acido Acrilico; in relazione alla deroga prevista all'articolo 6 della direttiva per Ossido di Azoto, Diossido di Azoto e Monossido di Carbonio si è osservato che in Italia non possano sussistere preoccupazioni per quanto riguarda la fattibilità tecnica di tali misure entro i limiti indicati nella direttiva.

Si decide di preparare la tabella (vedi allegato II) che contiene i 31 agenti della direttiva con le modifiche proposte.

La riunione termina alle ore 17:00.

La Presidente
Ludovica Malaguti Aliberti





Il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali

Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici

Verbale della riunione del 5 febbraio 2019
(approvato nella seduta del 27 febbraio 2019)

Il giorno 5 febbraio 2019, presso il Ministero del lavoro e delle politiche sociali, sede di via Fornovo n. 8 – Roma si è riunito il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici, convocata con nota prot 1769/2019 per discutere il seguente ordine del giorno:

1. Approvazione del verbale della seduta del 14 gennaio 2019
2. Esame Direttiva (UE) 2017/164 della Commissione per il recepimento nell'ordinamento nazionale;
3. Varie ed eventuali.

Sono presenti:

Amministrazioni pubbliche centrali

Ludovica Malaguti Aliberti, in rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Istituto Superiore di Sanità – con funzioni di Presidente

Giovanna Tranfo, in rappresentanza del Ministero della Salute

Alessandra Pera, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Claudio Colosio, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Maria Teresa Russo, in rappresentanza del Ministero del lavoro e delle politiche sociali

Roberto Calisti, in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione Marche

Maria Cristina Aprea, in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione Toscana

Michele Mongillo – in rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni – Regione del Veneto

Assente giustificato: Maria Giuseppina Lecce, in rappresentanza del Ministero della Salute

Segreteria della Commissione: Luigi Piccolo – Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali – Divisione III.

[Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including "Re", "SIL", "Rosa", "GA", and "Rk"]

* * * * *

La riunione inizia alle ore 10:30.

E' stato approvato il verbale della riunione del 14 gennaio 2019 con una modifica richiesta dalla Dott.ssa Cristina Aprea relativa all'acido acrilico.

Sono state approfondite le seguenti sostanze o famiglie e sono stati concordati i relativi Valori Limite di Esposizione Professionale (VLEP). Sarà redatta una relazione di accompagnamento per il recepimento della direttiva (UE) 164/2017 della Commissione, completa di 5 allegati con lo scopo di illustrare le motivazioni che hanno portato alla proposta di modifiche dei VLEP per alcune delle sostanze e famiglie considerate.

Manganese e composti inorganici

Si è discussa la proposta del Prof Colosio sulla modifica del VLEP per il manganese e i suoi composti inorganici. A seguito delle evidenze scientifiche presenti in studi pubblicati, si ritiene appropriato proporre, a differenza di quelli presenti nella direttiva, i seguenti VLEP misurati o calcolati in relazione ad un periodo di riferimento di 8 ore come media ponderata: 0,02 mg/m³ (polveri respirabili), in accordo con la Conferenza Americana degli Igienisti Industriali Governativi (ACGIH) e con l'Associazione Tedesca per la Ricerca (DFG). Inoltre per quanto concerne le polveri inalabili, si propone di adottare la valutazione condotta da ACGIH nel 2015 e pertanto di proporre un valore limite pari a 0,1 mg/m³.

Diclorometano

Riguardo a questa sostanza si è tenuto conto delle valutazioni effettuate dall'Italia in sede di aggiornamento della classificazione in ambito CORAP (Piano Comunitario di Azione a Rotazione), secondo i principi della valutazione prevista dal Regolamento REACH (Reg. 1907/2006) per le proprietà Cancerogene Mutagene e tossiche per il sistema Riproduttivo (CMR).

La valutazione ancora in corso prevede l'aggiornamento della classificazione armonizzata come cancerogena di categoria 1B sulla base dell'ultima monografia IARC (2017) che la classifica Cancerogena di categoria 2A. La nuova classificazione dovrebbe portare all'inserimento di tale sostanza nelle prossime valutazioni per gli aggiornamenti della Direttiva Cancerogeni e Mutageni (CMD).

In sintesi per il diclorometano aerodisperso si propone l'adozione del valore proposto dall'ACGIH che individua un valore di VLEP di 175 mg / m³ (50 ppm), ponderato su 8 ore di esposizione e di 353 mg / m³ (100 ppm) ponderato su 15 minuti, che risulta quindi essere molto più cautelativo nei confronti di esposizioni lavorative in linea con le nuove evidenze sulla cancerogenicità della sostanza.

Tetracloroetilene (TCE) o Percloroetilene (PCE)

Si è discussa la proposta del Dott. Calisti sul valore indicato nella direttiva già citata, analizzando le ultime evidenze scientifiche che hanno portato la IARC nel 2014 a classificare tale sostanza cancerogena di categoria 2A. Sono state analizzate inoltre le osservazioni ACGIH del 2001; l'ACGIH infatti precisava che il TLV-TWA di 25 ppm, (170 mg/m³), e il TLV-STEL di 100 ppm, (680 mg/m³) erano ritenuti idonei a garantire un margine di sicurezza nel prevenire discomfort e complaints soggettivi per effetti anestetici e di irritazione. Le medesime osservazioni sono state riprese dal parere SCOEL (sum 133) che ha proposto di mantenere tali valori nella direttiva. Gli argomenti a disposizione relativi alla sostanza in esame richiedono ulteriori approfondimenti.

[Handwritten signatures and initials]

Bisfenolo A

Anche per questa sostanza sono state discusse le osservazioni effettuate dal Dott. Calisti. In funzione delle caratteristiche di pericolo della sostanza, delle vie di esposizione più rilevanti e dei cicli lavorativi sono state analizzate le fonti scientifiche oggi disponibili e le conclusioni di agenzie internazionali. In considerazione delle evidenze disponibili a partire dal 2014 riguardo alle potenzialità di interferenza endocrina e di cancerogenicità del Bisfenolo A, si ritiene di accettare il VLEP di 2 mg/m³ su 8 ore di esposizione per le polveri inalabili. Inoltre in considerazione della rilevanza dell'assorbimento percutaneo di Bisfenolo A, si propone l'aggiunta della notazione "cute"; ciò anche in linea con l'attuale restrizione presente alla voce 66 dell'Allegato XVII del Regolamento REACH per la "carta termica".

Acido acrilico

A seguito degli approfondimenti condotti dalla dott.ssa Aprea e dott.ssa Russo si è osservata una differenza tra i valori derivati da SCOEL (2013) e quelli previsti da ACGIH (2001). Tale differenza deriva dalla scelta dei fattori di correzione che vengono utilizzati per estrapolare il dato tossicologico all'esposizione umana. Infatti lo studio tossicologico utilizzato è il medesimo sia per ACGIH che per SCOEL. Applicando quindi i criteri previsti dalla guida R.8 dell'ECHA (criteri oramai utilizzati dal Risk Assessment Committee - RAC nelle prossime valutazioni richieste dalla Commissione Europea) si raggiunge il VLEP di 5,9 mg/m³ (2 ppm) su 8 ore, che quindi è proposto dal Comitato. Inoltre il valore da proporre come Ceiling nel decreto di recepimento dovrà essere di 11,8 mg/m³ (4 ppm) in 1 minuto. In accordo con le valutazioni dell'ACGIH e del NIOSH in relazione alla rilevanza dell'esposizione cutanea, si propone di aggiungere anche la notazione "cute".

OSSIDI oggetto di deroga (NO, NO₂, CO)

L'articolo 6 della direttiva UE 2017/164 prevede che per le attività sotterranee in miniera e in galleria gli Stati membri possano avvalersi di un periodo transitorio che termini al più tardi il 21 agosto 2023 per quanto riguarda i valori limite per il monossido di azoto, il biossido di azoto e il monossido di carbonio. In base all'approfondimento della dott.ssa Aprea sulle metodologie oggi disponibili per la misura di tali sostanze nelle attività sotterranee ed in miniera, si è giunti alla conclusione che non possano sussistere preoccupazioni per quanto riguarda la fattibilità tecnica di tali misure entro i limiti indicati nella direttiva. Si evidenzia anche che nelle attività di scavo in Italia è presente una consolidata esperienza di misurazioni (gallerie autostradali e ferroviarie) utilizzate in occasioni di campagne di monitoraggio. Per questi motivi si ritiene anche possibile l'immediata applicabilità dei tali VLEP.

E' stato inoltre discusso la possibilità di definire anche limiti biologici di esposizione.

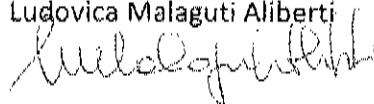
Alla luce della discussione il Comitato è d'accordo sulla necessità di approfondimento mirata all'implementazione dell'allegato XXXIX del D.lgs. 81/08 che contiene i valori limite biologici obbligatori e collegate a procedure di sorveglianza sanitaria.

Si concorda di far circolare per email, tra i componenti del Comitato, il lavoro svolto che verrà approvato nella prossima riunione programmata per il 27 febbraio 2019.

La riunione termina alle ore 16:00.

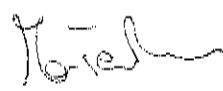
La Presidente

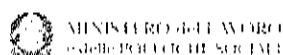
Ludovica Malaguti Aliberti



Il segretario della riunione odierna

Luigi Piccolo

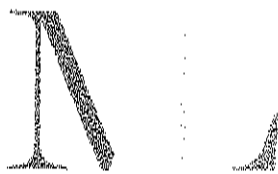




Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle politiche sociali

Foglio firma riunione del 14 gennaio 2019 del Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici

Ludovica Aliberti	Malaguti	In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Inail e dell'Istituto superiore di sanità - con funzioni di Presidente	
Giovanna Tranfo		In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Inail e dell'Istituto superiore di sanità	
Maria Lecce	Giuseppina	In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Inail e dell'Istituto superiore di sanità	
Alessandra Pera		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Claudio Colosio		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	



MINISTERO DEL LAVORO
e delle POLITICHE SOCIALI

Maria Teresa Russo	Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Roberto Calisti	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione Marche	
Maria Cristina Aprea	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione Toscana	
Michele Mongillo	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione del Veneto	

Segreteria

Dott.ssa Antonella Pagani

Dott. Luigi Piccolo

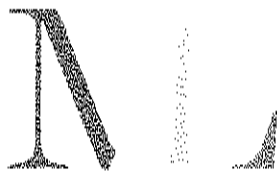


MINISTERO DEL LAVORO
e delle POLITICHE SOCIALI

Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle politiche sociali

Foglio firma riunione del 5 febbraio 2019 del Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici

Ludovica Aliberti	Malaguti	In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Inail e dell'Istituto superiore di sanità - con funzioni di Presidente	
Giovanna Tranfo		In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Inail e dell'Istituto superiore di sanità	
Maria Lecce	Giuseppina	In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell'Inail e dell'Istituto superiore di sanità	
Alessandra Pera		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Claudio Colosio		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	

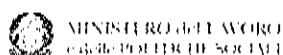


MINISTERO DEL LAVORO
e delle politiche sociali

Maria Teresa Russo	Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Roberto Calisti	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione Marche	
Maria Cristina Aprea	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione Toscana	
Michele Mongillo	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione del Veneto	

Segreteria

Dott. Luigi Piccolo



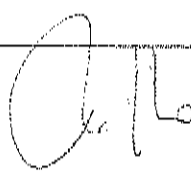
Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle politiche sociali

Foglio firma riunione del 27 febbraio 2019 del Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici

Ludovica Aliberti	Malaguti	In rappresentanza del Ministero della Salute, su proposta dell' Istituto Superiore di Sanità - con funzioni di Presidente	
Giovanna Tranfo		In rappresentanza del Ministero della Salute	
Maria Lecce	Giuseppina	In rappresentanza del Ministero della Salute	
Alessandra Pera		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Claudio Colosio		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Maria Teresa Russo		Ministero del lavoro e delle politiche sociali	
Roberto Calisti		In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione Marche	
Maria Cristina Aprea		In rappresentanza	ASSENTE



MINISTERO DEL LAVORO
e delle Politiche Sociali

	della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione Toscana	
Michele Mongillo	In rappresentanza della Conferenza dei Presidenti delle Regioni - Regione del Veneto	

Segreteria

Dott. Luigi Piccolo Assente per partecipazione Regione
Svizzera

Relazione di accompagnamento per il recepimento della direttiva (UE) 164/2017 della Commissione

In data 21 novembre 2018 è stato istituito il Comitato consultivo per la determinazione e l'aggiornamento dei valori limite di esposizione professionale e dei valori limite biologici relativi agli agenti chimici come previsto all'articolo 232 del d.lgs. 81/08. Tale comitato prevede la partecipazione di esperti su nomina del Ministero della Salute, del Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali e della conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome.

Il Comitato insediato dal dott. Romolo de Camillis, Direttore della Direzione Generale dei rapporti di lavoro e delle relazioni industriali, ha il compito di valutare e di elaborare una proposta di recepimento della Direttiva (UE) 164/2017 della Commissione che individua 31 sostanze o famiglie di sostanze al fine di fissare valori limite indicativi di esposizione professionale per la trasposizione in un decreto ministeriale.

Il Comitato insediatosi il 14 gennaio 2019 ha individuato i criteri da seguire per individuare sostanze e famiglie di sostanze ritenute particolarmente rilevanti ai fini della tutela della salute dei lavoratori da sottoporre ad approfondimento.

I criteri concordati sono la valutazione dei seguenti aspetti:

- caratteristiche di pericolo;
- quantità circolanti;
- metodologie analitiche;
- rapporto con altri valori limite internazionali.

L'analisi puntuale di tutte le singole sostanze, in funzione dei criteri sopra descritti, ha messo in evidenza quelle più problematiche. Le fonti utilizzate sono: ECHA, ACGIH, IARC, SCOEL ed altre Agenzie ed Enti internazionali, nonché tutta la letteratura scientifica indicizzata e reperibile tramite le principali banche dati.

E' stata inoltre discussa la possibilità di definire anche nuovi limiti biologici di esposizione. Alla luce della discussione il Comitato è d'accordo sulla necessità di un successivo approfondimento, mirato all'implementazione dell'allegato XXXIX del D.lgs. 81/08, che contiene i valori limite biologici obbligatori, ed è collegato ad appropriate procedure di sorveglianza sanitaria.

Di seguito si elencano le sostanze o famiglie che sono state approfondite.

Numero	Nome	Numero CAS	Allegato
1	Manganese e composti inorganici	-	Allegato I
2	Diclorometano	75-09-2	Allegato II
3	Tetracloroetilene	127-18-4	Allegato III
4	Bisfenolo A	80-05-7	Allegato IV
5	Acido acrilico	79-10-7	Allegato V
6	Diacetile	431-03-8	-
7	Ossidi di azoto (NOx) e monossido di carbonio (CO)	-	-

1. Manganese e composti inorganici

Sono disponibili dati provenienti da lavoratori esposti che permettono di definire dei valori di LOEL "HealthBased" e che possono essere utilizzati per stabilire Valori Limite di Esposizione (VLEP). Accettando come adeguata la copertura del 97,5% dei lavoratori, e tenendo conto del fatto che non esiste in questo ambito una variabilità inter-specie da considerare, e che anche la variabilità intra-specie è limitata, può essere applicato un fattore di incertezza assai piccolo. Si ritiene quindi appropriato proporre, a differenza di quelli presenti nella direttiva, i seguenti VLEP riferiti ad un periodo di 8 ore come media ponderata: 0,02 mg/m³ (polveri respirabili), in accordo con la Conferenza Americana degli Igienisti Industriali Governativi (ACGIH) e con l'Associazione Tedesca per la Ricerca (DFG). Inoltre per quanto concerne le polveri inalabili, si propone di adottare la valutazione condotta da ACGIH nel 2015 e pertanto di proporre un valore limite pari a 0,1 mg/m³. Non vi sono dati adeguati a proporre un VLEP a breve termine (vedi allegato I per ulteriori approfondimenti).

2. Diclorometano

Riguardo a questa sostanza si è tenuto conto delle valutazioni effettuate dall'Italia in sede di aggiornamento della classificazione in ambito CORAP (Piano Comunitario di Azione a Rotazione), secondo i principi della valutazione prevista dal Regolamento REACH (Reg. 1907/2006) per le proprietà Cancerogene Mutagene e tossiche per il sistema Riproduttivo (CMR).

La valutazione, ancora in corso, prevede l'aggiornamento della classificazione armonizzata della sostanza come cancerogena di categoria 1B sulla base dell'ultima monografia IARC (2017) che la classifica Cancerogena di categoria 2A. La nuova classificazione dovrebbe portare all'inserimento di tale sostanza nelle prossime valutazioni per gli aggiornamenti della Direttiva Cancerogeni e Mutageni (CMD).

In sintesi per il diclorometanoaerodisperso si propone l'adozione del valore proposto dall'ACGIH che individua un VLEP di 175 mg/m³ (50 ppm) ponderato su 8 ore di esposizione e di 353 mg/m³ (100 ppm) ponderato su 15 minuti. Tali valori risultano molto più cautelativi nei confronti di esposizioni lavorative, in linea con le nuove evidenze sulla cancerogenicità della sostanza (vedi allegato II per ulteriori approfondimenti).

3. Tetracloroetilene (TCE) o Percloroetilene (PCE)

E' stata analizzata la *Documentation* ACGIH del 2001: l'ACGIH precisava che il TLV-TWA di 25 ppm (170 mg/m³) e il TLV-STEL di 100 ppm (680 mg/m³) erano ritenuti idonei a garantire un margine di sicurezza nel prevenire "*discomfort e complaints*" soggettivi per effetti anestetici e di irritazione. Le medesime osservazioni sono state riprese nel parere SCOEL (sum 133) del 2009 dove si propongono i seguenti valori: 138 mg/m³ (20 ppm) ponderati su 8 ore e 275 mg/m³ (40 ppm) per breve termine (15 minuti). La IARC nel 2014 ha rivisto la classificazione della sostanza in funzione di nuove evidenze scientifiche portandola a cancerogena di categoria 2A con meccanismo genotossico; alle stesse conclusioni è giunta l'EPA statunitense (Guyton et al, 2014).

Il Comitato ha molto discusso sull'opportunità di adottare il valore stabilito dalla Germania (70 mg/m³) sulla base degli effetti neurotossici ritenuti i più sensibili anche dall'EPA statunitense (Guyton et al, 2014). La letteratura presente sull'argomento non permette di individuare motivazioni scientificamente valide per proporre un valore analogo a quello tedesco. Riguardo ai meccanismi genotossici evidenziati da IARC e da EPA, ad oggi non sembrano essere stati considerati nel fissare VLEP nazionali.

Alla luce di queste osservazioni il Comitato ritiene che ad oggi non si possa con sufficiente evidenza scientifica proporre un VLEP diverso da quello presente nella Direttiva, ma richiama l'attenzione sulla necessità di tenere sotto osservazione tale sostanza in previsione di possibili aggiornamenti futuri. Su tale decisione il dott. Calisti esprime dissenso ritenendo giustificato proporre un valore

pragmatico (70 mg/m^3) pari alla metà di quello presente nella direttiva, in particolare in base alle suddette valutazioni di genotossicità considerate da IARC, 2014 ed EPA statunitense (Guyton, 2014) e ad uno studio di biomonitoraggio su lavoratori di lavanderie a secco, pubblicato da Everatt et al. nel 2013 (vedi allegato III per ulteriori approfondimenti).

4. Bisfenolo A

In funzione delle caratteristiche di pericolo della sostanza, delle vie di esposizione più rilevanti e dei cicli lavorativi sono state analizzate le fonti scientifiche oggi disponibili e le conclusioni di agenzie internazionali. Sulla base delle evidenze disponibili a partire dal 2014 riguardo alle potenzialità di interferenza endocrina e di cancerogenicità del Bisfenolo A, si ritiene di accettare il VLEP di 2 mg/m^3 su 8 ore di esposizione per le polveri inalabili, ma in considerazione della rilevanza dell'assorbimento percutaneo, si propone l'aggiunta della notazione "cute"; ciò anche in linea con l'attuale restrizione presente alla voce 66 dell'Allegato XVII del Regolamento REACH per la "carta termica" (vedi allegato IV per ulteriori approfondimenti).

5. Acido acrilico

Si è osservata una differenza tra i valori derivati da SCOEL (2013) e quelli previsti da ACGIH (2001). Tale differenza deriva dalla scelta dei fattori di correzione che vengono utilizzati per estrapolare il dato tossicologico all'esposizione umana. Infatti lo studio tossicologico utilizzato è il medesimo sia per ACGIH che per SCOEL. Applicando quindi i criteri previsti dalla guida R.8 dell'ECHA (criteri oramai utilizzati dal *RiskAssessmentCommittee*- RAC nelle prossime valutazioni richieste dalla Commissione Europea) si raggiunge il VLEP di $5,9 \text{ mg/m}^3$ (2 ppm) su 8 ore, che quindi è proposto dal Comitato. Inoltre il valore da proporre come *Ceiling* nel decreto di recepimento dovrà essere di $11,8 \text{ mg/m}^3$ (4 ppm) in 1 minuto. In accordo con le valutazioni dell'ACGIH e del NIOSH in relazione alla rilevanza dell'esposizione cutanea, si propone di aggiungere anche la notazione "cute" (vedi allegato V per ulteriori approfondimenti).

6. OSSIDI oggetto di deroga (NO, NO₂, CO)

L'articolo 6 della direttiva UE 2017/164 prevede che per le attività sotterranee in miniera e in galleria gli Stati membri possano avvalersi di un periodo transitorio che termini al più tardi il 21 agosto 2023 per quanto riguarda i VLEP per il monossido di azoto, il biossido di azoto e il monossido di carbonio. In base all'approfondimento sulle metodologie oggi disponibili per la misura di tali sostanze nelle attività sotterranee ed in miniera, si è giunti alla conclusione che non possano sussistere preoccupazioni per quanto riguarda la fattibilità tecnica di tali misure entro i limiti indicati nella direttiva. Si evidenzia anche che nelle attività di scavo in Italia è presente una consolidata esperienza di misurazioni (gallerie autostradali e ferroviarie) utilizzate in occasioni di campagne di monitoraggio. Per questi motivi si ritiene anche possibile l'immediata applicabilità di tali VLEP.

7. Diacetile

Per tale sostanza si ritiene che i valori previsti nella proposta di direttiva siano in linea con quanto oggi è vigente in alcuni stati europei (Finlandia, Germania e Svizzera). Gli effetti sull'apparato respiratorio con manifestazioni di tipo bronchiolitico sono tenuti quindi sotto controllo con l'applicazione del valore limite proposto.

Allegato I

Scheda tecnica Manganese

Nome della sostanza: **Manganese e composti inorganici**

Numero EC: **231-105-1**

Numero CAS: **7439-96-5**

Formula molecolare: **Mn**

Classificazione:

La sostanza non ha una classificazione armonizzata secondo il regolamento CLP, ma sulla base delle notifiche fornite ad ECHA da chi la produce o importa, questa sostanza provoca grave irritazione agli occhi, è un solido infiammabile e può provocare danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta.

Usi

È prodotta e/o importata in Unione Europea in quantità superiori a un milione di tonnellate all'anno.

È utilizzata nei seguenti prodotti: leghe metalliche, prodotti di saldatura e prodotti per il trattamento delle superfici metalliche.

È utilizzata nelle seguenti aree: formulazione di miscele e / o re-imballaggio, lavori di costruzione e in ambito di ricerca e sviluppo scientifici. Questa sostanza viene utilizzata per la produzione di: metalli, prodotti in metallo e macchinari e veicoli.

L'esposizione professionale a manganese può interessare lavoratori adibiti all'estrazione mineraria, alla fusione del metallo per la produzione di acciai speciali e di altre leghe contenenti il manganese, di prodotti chimici di vario tipo, fuochi artificiali, fiammiferi, pigmenti, porcellane decorate, vetro, batterie elettriche a secco, produzione e uso di antiparassitari e altri prodotti agricoli e nella produzione di farmaci.

Individuazione dei VLEP

Gli effetti del manganese sulla salute sono ampiamente studiati e numerose pubblicazioni scientifiche sono disponibili. L'organo critico è certamente il sistema nervoso centrale, bersaglio di diversi tipi di effetti. In particolare, mentre l'esposizione professionale a dosi dell'ordine almeno di 2-5 mg/m³ causa la nota patologia per molti aspetti simile alla sindrome di Parkinson denominata "manganismo" (IPCS, 1981), dosi di ordine di grandezza inferiori possono causare effetti preclinici sul sistema nervoso centrale. In particolare, sono stati osservati in esposti riduzione della capacità prensile e tremori alle mani (Roels et al, 1992; BastPettersen et al, 2004) ed effetti neurocomportamentali per dosi dell'ordine di 0,03-0,04 mg/m³. (Lucchini et al, 1999; Mergler et al, 1994; Young et al, 2005). La letteratura evidenzia in studi su umani professionalmente esposti livelli di LOEL-LOAEL adeguati a definire valori limite occupazionali di esposizione. In particolare, livelli di esposizione protettivi per il manganismo sono stimati pari a 0,036 mg/m³ per la frazione respirabile (1992 Roels et al, 1992) e la protezione per effetti precoci (riduzione della capacità prensile) è garantita per il 95% dei lavoratori da limiti di 0,05 mg/m³. Livelli pari a 0,02 mg/m³ proteggono il 97,5 e livelli di 0,007 mg/m³ proteggono il 99% dei lavoratori (Roels, 1992). Lo studio di Mergler et al, del 1994 porta ad identificare un LOAEL per effetti neurocomportamentali pari a 0,032 mg/m³ per la frazione

respirabile (Mergler et al, 1994). Analoghi livelli di esposizione sono stati indicati da Lucchini et al (Lucchini et al, 1999), per esposizione della durata di 11 anni, con un LOEL di 0,10 mg/m³ per la polverosità totale. Lo studio di Young (Young, 2005) permette di concludere che il LOEL è compreso tra 0,01 e 0,04 mg/m³. Bast Patterson, infine, indica per tremore precoce delle mani e riduzione della capacità prensile un LOEL di 0,036 mg/m³ (frazione respirabile) (BastPetterson et al, 2004). Una interpretazione dei dati di Roels, nell'ambito di un approccio basato sulla Benchmark Dose, portò la Agency for ToxicSubstances and DiseaseRegistry (ATSDR) a indicare un valore BMDL10 pari a 0,07 mg/m³.

La valutazione dello SCOEL condotta nel 2011 aveva indicato valori limite "healthbased" pari a 0,5 mg/m³ per la frazione inalabile e 0,02 per quella respirabile (SCOEL, 2011).

Successivamente, in base sostanzialmente agli stessi dati considerati dallo SCOEL, ACGIH concluse che il LOEL per la frazione respirabile è certamente compreso tra 0,03 e 0,04 mg/m³ (ACGIH, 2015). In base a tali dati, ha proposto valori limite pari a 0,02 mg/m³ per la frazione respirabile e 0,1 mg/m³ per quella inalabile (ACGIH 2015).

Diverse entità nazionali e sovranazionali hanno proposto valori limite per il manganese. La sintesi dei dati disponibili è proposta in Tabella 1

Recentemente, Bevan e collaborator hanno analizzato il corpo dei dati disponibili concludendo che un limite ponderato accettabile per otto ore per il manganese (frazione respirabile) è pari a 0,05 mg/m³ con un limite di 0,02 per la frazione inalabile (Bavan et al, 2017). La review di Bevan et altri non cita tuttavia la nuova valutazione ACGIH del 2015. Ad analoghe conclusione giunge anche lo studio di Deveau e collaboratori del 2017 (Deveau et al, 2017), che peraltro ricorda che i limiti ACGIH, SCOEL e DFG sono nella sostanza collocati sugli stessi ordini di grandezza.

Conclusioni

Sono disponibili dati provenienti da lavoratori esposti che permettono di definire dei valori di LOEL "HealthBased" e che possono essere utilizzati per stabilire Valori Limite di Esposizione. Accettando come adeguata la copertura del 97,5% dei lavoratori, e tenendo conto del fatto che non esiste in questo ambito una variabilità inter-specie da considerare, e che anche la variabilità intra-specie è limitata, può essere applicato un fattore di incertezza assai piccolo. In conclusione, pare appropriato proporre i seguenti valori limite di esposizione (TWA): **0,02 mg/m³** (Frazione Respirabile), in accordo con ACGIH e DFG. Per quanto concerne la **frazione inalabile**, pare convincente la valutazione condotta d ACGIH nel 2015. Si propone pertanto un **valore limite pari a 0,1 mg/m³**. Si noti che, dato che quest'ultimo valore coincide con il LOEL stimato da Lucchini et al nel 1999 (Lucchini et al, 1999), tale valore andrebbe preferito a quello di 0,2 indicato da SCOEL. Non vi sono dati adeguati a proporre un valore STEL. Il monitoraggio biologico dell'esposizione è tecnicamente possibile tramite dosaggio in sangue, siero e urina, ma la caratteristica del manganese di essere un elemento essenziale per la nutrizione, la sua presenza negli alimenti e in integratori alimentari e l'influenza di altri metalli (ferro) sul suo assorbimento intestinale determinano una elevata variabilità delle misure anche nella popolazione generale non professionalmente esposta. La conseguente e prevedibile elevata variabilità dei dati osservati in contesti occupazionali impedisce, ad oggi, di fissare dei limiti biologici di esposizione. È quindi raccomandato che ulteriori esperienze di monitoraggio biologico per l'esposizione occupazionale a manganese vengano condotte, contestualmente al monitoraggio ambientale, in studi finalizzati al miglioramento delle conoscenze sulle correlazioni tra dati ambientali e biologici e sul livello biologico corrispondente ai valori limite di esposizione (TWA) proposti per la frazione inalabile e respirabile del particolato aerodisperso.

Tabella 1-Limiti di esposizione professionale internazionali per il manganese.

Ente	Limite (mg/m ³)	Ente	Limite (mg/m ³)	Ente	Limite (mg/m ³)
ACGIH	0.02 (R)	Francia	1	Spagna	0.2
Austria	0.1 (I) 0.5 (R; TWA) 2 (R, STEL)	Germania	0.02 (R) 0.2 (I)	Svezia	0.1 (R) 0.2 (T)
Belgio	0.2 (I)	Nuova Zelanda	1 (I; TWA) 3 (I; STEL)	Svizzera	0.5 (I)
Canada- Ontario	0.2	Norway	0.1 (R) 1 (I)	NIOSH- USA	1 (TWA) 3 (STEL)
Canada- Quebec	0.2 (T)	SCOEL	0.05 (R) 0.2 (I)	OSHA-USA	5 (C)
Danimarca	0.1 (R) 0.3 (T)	Singapore	1 (TWA) 3 (STEL)		

Da Gestis, SER, e ACGIH. C = Ceiling; R = Respirabile; I = Inalabile; T = Totale.

Bibliografia

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile of Manganese. US Department of Health and Human Services. Publication n. PB2000108025 (2000).

American Association of Governmental Occupational Hygienists (ACGIH). 2015 TLVs an BEIs. ACGIH Publication, 2015.

Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004 May;77(4):277-87.

Bevan R, Ashdown L, McGough D, Huici-Montagud A, Levy L. Setting evidence-based occupational exposure limits for manganese. *Neurotoxicology*. 2017 Jan;58:238-248. doi: 10.1016/j.neuro.2016.08.005.

Deveau M, Maier A, Krewski D. Application of a framework for the selection of an appropriate occupational exposure limit for manganese. *Neurotoxicology* 58, 2017: 249-256.

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). Gestis International Limit Values (disponibile a: <http://limitvalue.ifa.dguv.de/>). Data ultimo accesso 9/02/2019.

International Programme on Chemical safety (1981). Manganese. Environmental health criteria N. 17. World Health Organization (WHO).

Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, Placidi D, Albini E, Migliorati P, Mergler D, Sassine MP, Palmi S, Alessio Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology*. 1999 Apr-Jun;20(2-3):287-97.

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR, Mergler. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med*. 1992 Jan;49(1):25-34.

Young T, Myers JE, Thompson ML. The nervous system effects of occupational exposure to manganese--measured as respirable dust--in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology*. 2005 Dec;26(6):993-1000.

Allegato II

Scheda tecnica DICLOROMETANO

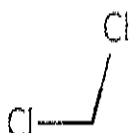
Nome della sostanza: **DICLOROMETANO (DCM)**

Numero EC: **200-838-9**

Numero CAS: **75-09-2**

Formula molecolare: **CH₂Cl₂**

Formula struttura:



Classificazione

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	Note
Carc. 2	H351	GHS08	-	-

In accordo alla classificazione armonizzata (CLP00) approvata dall'Unione Europea, la sostanza è sospetta di causare il cancro.

Informazioni sugli usi:

Questa sostanza è prodotta o importata nello spazio economico europeo in 100 000 - 1 000 000 tonnellate/anno.

Questa sostanza è usata nei seguenti prodotti: prodotti di lavaggio e pulizia, di rivestimenti, in adesivi e sigillanti, biocidi (e.g. disinfettanti, prodotti per il controllo degli animali), fitosanitari, cosmetici and prodotti per la cura della persona. Questa sostanza è usata nei processi industriali come intermedio.

La sostanza è utilizzata nella manifattura di prodotti chimici, tessili, pellami prodotti della gomma e della plastica. Inoltre è utilizzata nella ricerca scientifica e nello sviluppo.

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Premessa - Esposizione per via digestiva

Riguardo al diclorometano (DCM), l'esposizione per via digestiva è da ritenersi:

- senz'altro non ubiquitaria, possibilmente rilevante per la popolazione generale in particolari contesti di contaminazione di acque di falda e in specifico di acque per uso umano, anche come per effetto di clorurazione a fini disinfettivi (Yang, 2014; Wang, 2018);
- non rilevante in contesti di lavoro, salvo che a motivo di assunzioni croniche inapparenti (per deglutizione di nel muco di rivestimento delle vie respiratorie che abbia assorbito DCM) ovvero in ragione di ingestioni acute incidentali.

a) Esposizione per via respiratoria

L'esposizione a vapori di DCM è stata oggetto di numerosi studi; l'agente è prontamente assorbito per inalazione. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle seguenti considerazioni esposte in SCOEL SUM 130. *"Esperimenti in volontari umani hanno stabilito che tra il 70 e il 75 % del vapore di DCM inalato viene assorbito a seguito di un'esposizione a concentrazioni di 50 – 200 ppm (176 – 706 mg/m³)."*

L'esposizione a vapori di DCM in contesti non occupazionali è risultata significativa in particolari contesti di pesante inquinamento ambientale (Park, 2017; Makris, 2018; Huang, 2019); l'esposizione a vapori di DCM è comunque da assumersi come una criticità principalmente associata a contesti occupazionali.

b) Assorbimento sistemico per via percutanea

L'assorbimento sistemico di DCM attraverso la cute è significativo. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle considerazioni esposte a tale riguardo in SCOEL SUM 130.

c) Potenziale di danno immunologico

Non sono state reperiti evidenze dirette di un potenziale di sensibilizzazione allergica in carico a DCM.

Uno studio epidemiologico caso-controllo sui rapporti tra esposizioni occupazionali e occorrenza di sindrome di Sjögren ha peraltro documentato un rischio aumentato in misura statisticamente significativa tra i professionalmente esposti a DCM (OR = 9.28; 95 % CI 2.60 – 33.03) (Chaigne, 2015).

d) Potenziale di neurotossicità cronica e di tossicità cronica livello epatico

La biotrasformazione di DCM da parte delle ossidasi a funzione mista epatiche conduce alla formazione di CO; tale percorso metabolico deve essere considerato nella alla valutazione del potenziale di tossicità della sostanza (tanto da prefigurare come prospettivamente meritevole di attenzione l'ipotesi di un impiego del dosaggio della carbossiemoglobina – COHb . nel contesto di programmi di monitoraggio biologico dell'esposizione occupazionale a DCM, al netto del contributo del fumo di tabacco e di altre eventuali emissioni da combustione) (Banjoko, 2007 – non citato in SCOEL SUM 130; Boerleider, 2015). Sulla base di studi sperimentali in topi, il potenziale epatotossico di DCM risulta, in effetti, specificamente correlato alla sua metabolizzazione a CO, alla conseguente inibizione della respirazione mitocondriale, all'induzione di ipossia tissutale da incremento della COHb in condizioni di esposizione sia cronica a dosi comprese tra 100 e 4000 ppm (Andersen, 2017), sia acuta (Wang, 2019).

Da molto tempo è stata segnalata in letteratura la neurotossicità di DCM per esposizioni a dosi tra 2000 e 5000 ppm in studi sperimentali su animali e a dosi tra 200 e 800 ppm in studi sull'uomo (Winneke, 1981 – non citato in SCOEL SUM 130).

Uno studio anch'esso molto datato aveva segnalato pur limitati effetti neurocomportamentali dell'esposizione occupazionale cronica a DCM a livelli compresi tra 75 e 100 ppm (Cherry, 1981 – citato in SCOEL SUM 130).

Tra le conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo a DCM vi sono le seguenti: *"Epatotossicità è stata osservata in studi di esposizione orale e inalatoria in diversi studi in animali; gli effetti neurologici sono stati anch'essi identificati come una potenziale area di preoccupazione"* (Schlosser, 2015).

La formazione di COHb indotta da DCM si è mostrata come una via della neurotossicità di DCM; *"un confronto tra le esposizioni a DCM e a CO incrociate con i livelli di COHb ha rivelato un deficit di performance più pronunciato per DCM che per CO, suggerendo un'additività dell'azione narcotica e di quella ipossica"* (Winneke, 1981 – non citato in SCOEL SUM 130). La neurotossicità di DCM, così come di tricloroetilene (TCE) e tetracloroetilene (PCE), è stata posta in relazione anche all'interazione diretta con *"diverse classi di recettori neuronali, in generale inibendo i recettori / canali eccitatori e potenziando i recettori / canali inibitori"* (Bale, 2011).

e) Potenziale di danno riproduttivo

Uno studio epidemiologico molto datato (Taskinen, 1986 – non citato in SCOEL SUM 130) aveva documentato, per donne al lavoro nell'industria farmaceutica, un incremento del rischio di aborto ai limiti della significatività statistica (2.3; $p = 0.06$). Non è stata reperita letteratura più recente riguardo ad eventuali effetti avversi di DCM sulla sfera riproduttiva.

f) Potenziale di genotossicità

Tra le conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo a DCM vi sono le seguenti: *"Sebbene vi siano delle lacune nella base di dati per la genotossicità di DCM (vale a dire, formazione di addotti al DNA e mutazioni genetiche in tessuti bersaglio in vivo), la positività dei saggi di danno al DNA correla con la disponibilità tissutale e/o di specie di glutatione S-transferasi (GST) funzionale, la via di attivazione – chiave per il cancro indotto da DCM"* (Schlosser, 2015).

L'attenzione agli effetti di DCM sulla GST e quindi al potenziale genotossico di DCM è ribadita in IARC, 2017.

Uno studio su tessuti delle vie biliari normali e tumorali era stato condotto in relazione a un cluster di colangiocarcinomi tra i lavoratori di un'industria della stampa giapponese esposti a 1,2-dicloropropano (1,2-DCP) e/o DCM, con risultati che avevano rivelato *"un differente processo di cancerogenesi nei casi dell'industria della stampa"* e hanno suggerito *"che i solventi organici che hanno dato luogo all'esposizione possano agire come cancerogeni per le cellule epiteliali biliari causando danno al DNA, per questo contribuendo allo sviluppo del carcinoma"* (Sato, 2014). Tale osservazione è stata ribadita in Kubo, 2017.

Uno studio sperimentale su topi esposti a 1,2-DCP e DCM ha indicato che *"1,2-DCP ha mostrato una più forte genotossicità nel fegato e che gli effetti genotossici erano grandemente aumentati dalla simultanea esposizione a DCM"* (Suzuki, 2014).

E' stato successivamente pubblicato un lavoro sperimentale che non riscontra genotossicità di 1,2-DCP e DCM (somministrati sia singolarmente, sia in combinazione) sul fegato di ratto in vivo (Hirata, 2017).

g) Cancerogenicità

ACGIH, 2001 aveva assegnato a DCM una notazione A3, vale a dire di cancerogeno animale confermato, ma con una rilevanza ignota per l'uomo.

Tra le conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della successiva review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo a DCM vi sono le seguenti: *"DCM è stato classificato come probabilmente cancerogeno nell'uomo in base primariamente su un'evidenza di cancerogenicità su due siti (fegato e polmone) in topi B6C3F1 maschi e femmine (esposizione inalatoria) e un sito (fegato) in topi B6C3F1 maschi (esposizione via acqua da bere), recenti studi epidemiologici su DCM (sette studi su cancro emopoietici pubblicati dal 2000) forniscono dati addizionali aumentando le preoccupazioni riguardo ad associazioni con il linfoma non-Hodgkin e il mieloma multiplo"* (Schlosser, 2015).

La potenzialità cancerogena di DCM è stata oggetto di riconsiderazione nella Monografia IARC n. 110, 2017 in esito alla quale, sulla base dei severi criteri di valutazione adottati dall'Agenzia, per l'agente è stata confermata la classificazione dell'agente come 2A - *"probabilmente cancerogeno per l'uomo"*: ciò sulla base di un'evidenza limitata nell'uomo, particolarmente riguardo all'associazione con il cancro del tratto biliare e il linfoma non-Hodgkin (NHL), e di un'evidenza sufficiente negli animali da esperimento.

Risulta tuttora in discussione se il meccanismo biologico preminente della cancerogenesi da DCM attenga ai suoi effetti genotossici (Sato, 2014; Kubo, 2017; Suzuki, 2014) ovvero, per via non genotossica, all'induzione di ipossia tissutale tramite la metabolizzazione a CO (Andersen, 2017); resta comunque che entrambi i meccanismi di azione cancerogena sono documentati

In un già menzionato studio sperimentale su topi è stato osservato che *"l'espressione di un ampio numero di geni era alterata a 100 ppm con il massimo numerico di modificazioni che si verificavano da 500 a 2000 ppm"* e che *"cambiamenti nei geni del ciclo circadiano – primariamente fattori di trascrizione – mostravano forti risposte correlate alla concentrazione alle concentrazioni più elevate"*; a tali alterazioni del ciclo circadiano dell'espressione genica veniva associato il rischio di cancro (Andersen, 2017).

Riguardo all'evidenza epidemiologica di effetti cancerogeni di DCM nell'uomo, si menzionano di seguito i lavori di maggior rilevanza, tutti successivi ad ACGIH, 2001 e a SCOEL SUM 130, in parte successivi anche a Schlosser, 2015 ed a IARC, 2017.

Un'ampia revisione delle evidenze epidemiologiche relative al rapporto tra DCM e cancro (su 5 studi di coorte e 13 studi caso-controllo) aveva evidenziato che:

vi era una *"piccola indicazione di un rischio aumentato di cancro polmonare negli studi di coorte (SMR compresi tra 0.5 e 2.0)"*;

da tre ampi studi caso-controllo sui linfomi non-Hodgkin (NHL) incidenti in Europa e negli USA emergevano *"OR tra 1.5 e 2.2 con l'esposizione a diclorometano (sempre esposti o esposizione di categoria più elevata), con rischi più alti osservati in specifici sottogruppi di malattia"*;

emergevano inoltre *"più limitate indicazioni di associazioni con il cancro cerebrale, il cancro della mammella e il cancro del fegato e delle vie biliari"*

(Cooper, 2011 – citato in Schlosser, 2015).

Un incremento del rischio di mieloma multiplo (MM) è stato osservato tra i soggetti professionalmente esposti a DCM in uno studio caso-controllo che ha estratto i casi dai registri di patologia tumorale e i controlli dalla popolazione generale ed ha utilizzato dati anamnestici da interviste e attribuzioni di esposizione basate sui titoli di occupazione; il rischio risultava aumentato, ma non statisticamente significativo, tra tutti coloro che erano stati categorizzati come più o meno certamente esposti, diveniva anche statisticamente significativo quando le occupazioni che erano state caratterizzate come associate ad esposizione a DCM, ma con un basso livello di confidenza, venivano ricategorizzate come non associate ad esposizione a DCM (Gold, 2011).

Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione occupazionale a DCM e rischio di MM è stata riscontrata anche a seguito di una meta-analisi di 5 studi di coorte e 13 studi caso-controllo (OR 2.04 – 95 % CI 1.31 – 31.17); non sono state invece osservate associazioni tra DCM e NHL, leucemia, cancro della mammella, dei bronchi, della trachea, dei polmoni, del cervello e di altre parti del sistema nervoso centrale (Liu, 2013).

Nell'ambito della coorte Nordic Occupational Cancer (NOCCA) sono state studiate le relazioni dose-risposta (al netto di potenziali confondenti analizzabili) tra diversi solventi, tra cui DCM, e l'insorgenza di leucemia linfatica cronica; è stata rilevata un'associazione debole e limitata ai soli maschi per esposizioni cumulative inferiori o uguali a 12.5 ppm-anni (OR 1.19 – 95 % CI 1.01 – 1.41) e per esposizioni cumulative tra 12.5 e 74.8 ppm-anni (OR 1.23 – 95 % CI 1.01 – 1.51) (Talibov, 2017).

E' stato segnalato un cluster di 11 casi di colangiocarcinoma insorti tra il 1991 e il 2011 (età di insorgenza 25 – 45 anni) in un sottogruppo di 62 lavoratori esposti a 1,2-DCP e/o DCM nella *"sala prove di stampa"* o alla *"front room"* un'industria grafica giapponese; i livelli di esposizione stimati per i lavoratori della *"sala prove di stampa"* erano complessivamente tra 100 e 670 ppm per 1,2-DCP e tra 80 e 540 ppm per DCM (Kumagai, 2013). Era stato successivamente precisato che durante l'operazione di rimozione dell'inchiostro i livelli stimati di esposizione erano tra 150 e 620 ppm per 1,2-DCP e tra 0 e 560 ppm per DCM (Yamada, 2014) e che, tra i lavoratori esposti sia a 1,2-DPC sia a DCM, la massima esposizione di picco a DCM era stimata in 1300 ppm e la massima esposizione media a DCM sul turno era stimata in 440 ppm (Yamada, 2015).

In una coorte di lavoratori di lavanderie a secco, l'esposizione a DCM non è risultata associata ad un incremento del rischio di cancro renale (Purdue et al, 2017).

Sono stati osservati incrementi statisticamente significativi dell'incidenza di tumori delle cellule germinali (OR 1.52 – 95 % CI 1.11 – 2.08) e particolarmente di teratomi (OR 2.08 – 95 % CI 1.38 – 3.13) nonché di leucemie mieloidi acute (OR 1.64 – 95 % CI 1.15 – 2.32 sotto un singolo modello di analisi) in bambini da 0 a 5 anni di età residenti entro un raggio di 3 km da industrie caratterizzate da importanti emissioni di DCM; *"le stime di rischio erano dello*

stesso ordine di grandezza quando le emissioni si verificavano durante la gravidanza ovvero durante il primo anno di vita del bambino” (Park, 2017).

Uno studio epidemiologico caso-controllo datato aveva segnalato un’associazione tra esposizione occupazionale ad alcuni solventi clorurati tra cui DCM, con la seguente precisazione: *“il rischio di tumori cerebrali astrocitici aumentava in rapporto alla probabilità e all’intensità media dell’esposizione nonché alla durata dell’impiego in lavori valutati come esposti a cloruro di metilene, ma non con al punteggio di esposizione cumulativa”* (Heinemann, 1994 –non citato in SCOEL SUM 130). Le attribuzioni di esposizione su cui si era basata l’analisi di Heinemann, 1994 erano state contestate in Norman, 1994.

Uno studio epidemiologico di popolazione retrospettivo comparativo ha documentato un cluster di tumori cerebrali e del sistema nervoso centrale in genere (SIR aggiustati per età alla diagnosi compresi tra 11.3 e 25.7 – media 6.5 - 95 % CI 3.02 – 12.3) incidenti in una popolazione residente entro un raggio di 500 metri da uno stabilimento per la produzione di suole per calzature (Makris, 2018).

Pur in presenza di limiti tuttora persistenti nel corpus di conoscenze sulla cancerogenicità di DCM nell’uomo, emergono plurime evidenze epidemiologiche che, unite a considerazioni di natura meccanicistica, portano a considerare secondo il principio di precauzione anche le “basse” esposizioni occupazionali a DCM.

h) Rilevanza dell’esposizione a DCM in contesti occupazionali

L’esposizione occupazionale a DCM emerge come meritevole di attenta considerazione in sanità Pubblica principalmente in rapporto al diffuso impiego industriale di tale agente e alla sua presenza in prodotti di consumo.

Tra i principali usi industriali di DCM vanno evidenziati quelli come solvente per estrazioni nelle produzioni farmaceutiche e chimiche in genere.

Si segnala una necessità di attenzione riguardo all’esposizione a DCM di lavoratori che impiegano tale agente:

- per la pulizia di rulli di stampa da residui di inchiostri nell’industria grafica (Kumagai, 2013; Yamada, 2014; Yamada, 2015);

- per il lavaggio di circuiti degli impianti di stampaggio di suole (“fondi”) in poliuretano per calzature nonché (in casi sporadici) operazioni di lavaggio “a secco” con uso di DCM, al fine di rimuovere i residui di agenti distaccanti dalle suole suddette nella fase produttiva immediatamente successiva a quella dello stampaggio (Orfei, 2004; Stopponi, 2016).

E’ inoltre importante considerare la possibilità di significative esposizioni occupazionali a DCM ogni qual volta siano eseguite operazioni di sgrassaggio e pulizia in genere di superfici metalliche, ad esempio nell’industria dell’automobile e in altre articolazioni della metalmeccanica.

Significative esposizioni occupazionali a DCM possono aversi nella produzione e nell’impiego di fluidi di uso industriale che debbano rispondere a requisiti di non infiammabilità e nella cui formulazione entrino quindi uno o più composti organoclorurati.

Significative esposizioni occupazionali a DCM possono aversi anche per i lavoratori addetti a;

- operazioni di recupero di solventi esausti (raccolta presso i siti di generazione, pompaggio, filtraggio, distillazione, confezionamento, etc.);

- produzione e impiego di pitture, vernici e prodotti svernicianti nella cui formulazione entrino solventi “di recupero”;

produzione e impiego di solventi “tecnici”, anche per uso agricolo, nella cui formulazione entrino solventi “di recupero”;

produzione e impiego di lubrificanti a base oleosa nella cui formulazione entrino solventi “di recupero”;

produzione e impiego di impermeabilizzanti a base bituminosa e simili nella cui formulazione entrino solventi “di recupero”.

DCM è usato in quantitativi modesti, ma in circostanze di stretta prossimità tra fonte di emissione e zona respiratoria degli addetti, quale solvente per attività di laboratori analitici / di ricerca.

CONCLUSIONI

Pur in mancanza, ad oggi, di una valutazione conclusiva riguardo alla potenzialità cancerogena di DCM ed ai meccanismi dell'azione cancerogena di DCM, è necessario considerare plurime evidenze epidemiologiche di eccessi di cancro in popolazioni lavorative professionalmente esposte a DCM che vanno ad integrare quanto già in ACGIH, 2001 e in SCOEL sum 130. Tali evidenze hanno portato a valutare DCM come probabilmente cancerogeno per l'uomo sia da parte dell' EPA statunitense (Schlosser, 2015), sia da parte della IARC (IARC, 2017).

Vi sono indicazioni di un potenziale genotossico di DCM; dall'altro lato mancano evidenze o anche solo indicazioni positive a favore dell'esistenza, in riferimento ai processi di cancerogenesi, di un livello di esposizione a DCM derivato esente da effetti avversi (DNEL). Per il DCM aerodisperso (vapori) si propone quindi l'adozione prudenziale di un VLEP pragmatico di 175 mg/m^3 , ponderato su 8 ore di esposizione; tale VLEP è già in vigore in Austria, richiamando la necessità di una tempestiva conclusione della revisione delle evidenze scientifiche relative ai rischi per la salute da DCM attualmente in corso in sede comunitaria.

Sei fa presente che VLEP molto simili a quello suddetto sono già in vigore in diversi altri paesi europei comunitari, vale a dire, in ordine alfabetico: Belgio – 177 mg/m^3 ; Francia – 178 mg/m^3 ; Germania – 180 mg/m^3 ; Irlanda – 174 mg/m^3 ; Lettonia – 150 mg/m^3 ; Romania – 174 mg/m^3 ; Spagna – 177 mg/m^3 . Il VLEP per DCM su 8 ore di esposizione è attualmente di 180 mg/m^3 in Svizzera, di 174 mg/m^3 in Australia, di 170 mg/m^3 in Canada e in Israele. Vi sono anche VLEP di paesi europei comunitari molto differenziati rispetto a quelli di cui sopra, vale a dire, in ordine crescente: Ungheria – 10 mg/m^3 ; Polonia – 80 mg/m^3 ; Danimarca – 122 mg/m^3 ; Finlandia – 350 mg/m^3 ; Regno Unito – 350 mg/m^3 .

Allo scopo di prevenire effetti neurocomportamentali acuti si ritiene adeguato un VLEP di breve termine di 353 mg/m^3 , sovrapponibile a quelli già in vigore in Francia (356 mg/m^3), in Germania (360 mg/m^3) e in Svizzera (353 mg/m^3).

In considerazione della rilevanza dell'assorbimento percutaneo di DCM, risulta chiara l'adeguatezza della notazione “cute”.

Bibliografia

- 1) ACGIH, 2001. Dichloromethane – Documentation. 1–18.
- 2) Andersen ME, Black MB, Campbell JL, Pendse SN, Clewell HJ III, Pottenger LH, Bus JSm Dodd DE, Kemp DC, McMullen PD, 2017. Combining transcriptomics and PBPK modelling indicates a primary role of hypoxia and altered circadian signalling in a dichloromethane carcinogenicity in mouse lung and liver. *Toxicol Appl Pharmacol*; 332: 149-58.

- 3) Banjoko SO, Sridhar Mynapelli KC, Ogunkola IO, Masheyi OO, 2007. Methylene chloride exposure and carboxyhemoglobin levels in cabinetmakers. *Indian J Occup Environ Med*; 11(2): 56-60.
- 4) Boerleider RZ, Olie JD, van Eijkeren JC, Bos PM, Hof BG, de Vries I, Bessems JG, meulenbelt J, Hunault CC, 2015. Evaluation of three physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling tools for emergency risk assessment after acute dichloromethane exposure. *Toxicol Lett*; 232(1): 21-7.
- 5) Chaigne B, Lasfargues G, Marie I, Hottemberg B, Lavigne C, Marchand-Adam S, maillot F, Diot E, 2015. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: a case-control study. *J Autoimmun*; 60: 80-5.
- 6) Cherry N, Venables H, Waldron HA, Wells GG, 1981. Some observations on workers exposed to methylene chloride. *Br J Ind Med*; 38(4): 351-5.
- 7) Cooper GS, Scott CS, Bale AS, 2011. Insights from epidemiology into dichloromethane and cancer risk. *Int J Environ Res Public Health*; 8(8): 3380-98.
- 8) Delfino RJ, Gong H, Linn WS, Hu Y, Pellizzari ED, 2003. Respiratory symptoms and peak expiratory flow in children with asthma in relation to volatile organic compounds in exhaled breath and ambient air. *J Expo Anal Environ Epidemiol*; 13(5): 348-63.
- 9) Gobba F, Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E, Cavalleri A, 1997. The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ*; 199(1-2): 3-12.
- 10) Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, Hartge P, Favis S, De Roos AJ, 2011. The relationship between Multiple Myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med*; 68(6): 391-9.
- 11) Heinemann EF, Cocco P, Gomez MR, Dosemeci M, Stewart PA, Hayes RB, Zahm SH, Thomas TL, Blair A, 1994. Occupational exposure to chlorinated aliphatic hydrocarbons and risk of astrocytic brain cancer. *Am J Ind Med*; 26(2): 155-69.
- 12) Hirata T, Chao YM, Toyoda T, Akagi JI, Suzuki I, Nishikawa A, Ogawa K, 2017. Lack of in vivo mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the livers of gpt delta rats administered singly or in combination. *J Appl Toxicol*; 37(6): 683-91.
- 13) Huang Y, Su T, Wang L, Wang N, Xue Y, Dai W, Lee SC, Cao J, Ho SSH, 2019. Evaluation and characterization of volatile air toxics indoors in a heavy polluted city of northwestern China in wintertime. *Sci Total Environ*; 662: 470-80.
- 14) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2017. Some Chemicals Used as Solvents and in Polymer Manufacture IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 110: 178-255.
- 15) Kubo S, Takemura S, Tanaka S, Shinkawa H, Kinoshita M, Hamano G, Ito T, Koda M, Aota T, 2017. Occupational cholangiocarcinoma caused by exposure to 1,2-dichloropropane and / or dichloromethane. *Ann Gastroenterol Surg*; 2(2): 99-105.
- 16) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G, 2013. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med*; 70(7): 508-10.
- 17) Liu T, Xu QE, Zhang CH, Zhang P, 2013. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*; 24(12): 2037-49.
- 18) Makris KC, Voniatis M, 2018. Brain cancer cluster investigation around a factory emitting dichloromethane. *Eur J Public Health*; 28(2): 338-43.
- 19) Norman WS 3rd, Boggs P, 1994. Flawed estimates of methylene chloride exposures. *Am J Ind Med*; 30(4): 504-9.
- 20) Orfei G, Astuti MC, Minnetti L, Mei R, Calisti R, 2004. Esperienze di misura dell'esposizione a solventi in aziende marchigiane della produzione di suole in poliuretano per calzature. *Giornale degli Igienisti Industriali*; 29(4): 250-7.

- 21) Park AS, Titz B, Ling C, Cockburn M, Heck JE, 2017. Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California. *Int J Hyg Environ Health*; 220(7): 1133-40.
- 22) Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC et al, 2017. Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. *Occup Environ Med*; 74(4): 268-74.
- 23) Sato Y, Kubo S, Takemura S, Sugawara Y, Tanaka S, Fujikawa M, Arimoto A, Harada K, Sasaki M, Nakanuma Y, 2014. Different carcinogenic process in cholangiocarcinoma cases epidemically developing among workers of a printing company in Japan. *Int J Clin Exp Pathol*; 75(8): 4745-54.
- 24) Schlosser PM, Bale AS, Gibbons CF, Wilkins A, Cooper GS, 2015. Human health effects of dichloromethane: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*; 123(2): 114-9.
- 25) Stopponi R, Tacconi C, Folletti I, Calisti R, Siracusa A. Upper airway and eye involvement in polyurethane shoe soles production workers. *G Ital Med Lav Ergon*; 38(2): 89-95.
- 26) Suzuki T, Yanagaba Y, Suda M, Wang RS, 2014. Assessment of the genotoxicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane after individual and co-exposure by inhalation in mice. *J Occup Health*; 56(3): 205-14.
- 27) Talibov M, Auvinen A, Weiderpass E, Hansen J, Martinsen JI, Kjaerheim K, tryggvadottir L, Pukkla E, 2017. Occupational solvent exposure and adult chronic lymphocytic leukemia: no risk in a population-based case-control study in four Nordic countries. *Int J Cancer*; 141(6): 1140-7.
- 28) Taskinen H, Lindholm ML, Hemminki K, 1986. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry. *Br J Ind Med*; 43(3): 199-205.
- 29) Yang F, Zhang J, Chu W, Yin D, Templeton MR, 2014. Haloacetamides versus halomethanes formation and toxicity in chloraminated drinking water. *J Hazard Mater*; 274: 156-63.
- 30) Wang H, Chen J, Suda M, Yanagiba Y, Weng Z, Wang RS, 2019. Acute inhalation co-exposure to 1,2-dichloropropane and dichloromethane cause liver damage by inhibiting mitochondrial respiration and defense ability in mice. *J Appl Toxicol*; 39(2): 260-70.
- 31) Wang Q, Li NW, Li L, Li G, Gou S, Yang LX, 2018. [Organic distribution characteristics and influence on drinking water quality in the typical water sources for towns in the southwest hilly area of China] [article in Chinese] *Huan Jing Ke Xue*; 39(1): 109-16.
- 32) Winneke G et al, 1981. The neurotoxicity of dichloromethane. *Neurobehav Toxicol Teratol*; 34): 391-5.
- 33) Yamada K, Kumagai S, Nagoya T, Endo G, 2014. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma. *J Occup Health*; 56(5): 332-8.
- 34) Yamada K, Kumagai E, Endo G, 2015. Chemical exposure levels in printing workers with cholangiocarcinoma (second report). *J Occup Health*; 57(3): 245-52.

Allegato III
Scheda tecnica
TETRACLOROETILENE OVVERO PERCLOROETILENE (PCE)

Identità della Sostanza: tetracloroetilene

Numero EC: 204-825-9

CAS: 127-18-4

Formula Molecolare: C₂Cl₄

Formula di struttura



Classificazione

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	Note
Carc. 2	H351	GH508	-	-
Aquatic Chronic 2	H411	GH509	-	-

In accordo con la classificazione armonizzata (CLP00) approvata dall'Unione Europea, questa sostanza è tossica per l'ambiente acquatico con effetti a lungo termine ed è sospetta di causare il cancro.

Informazione sugli usi

È importata o prodotta in quantitativi tra 100 000 - 1 000 000 tonnellate/anno.

Questa sostanza è utilizzata nei seguenti prodotti: prodotti per il lavaggio e la pulizia.

È utilizzata nei prodotti per il trattamento di superfici metalliche.

Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale di sostanze anche in sistemi chiusi con rilascio minimo. È probabile che altre emissioni nell'ambiente di questa sostanza provengano da uso interno come aiuto alla trasformazione e uso esterno come aiuto alla trasformazione.

La sostanza è prodotta in numerosi processi industriali (uso come intermedio).

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Premessa - Esposizione per via digestiva

Riguardo al tetracloroetilene ovvero percloroetilene (PCE), l'esposizione per via digestiva è:

- non ubiquitaria, ma possibilmente rilevante per la popolazione generale in contesti di contaminazione diffusa delle acque di falda, eventualmente in associazione a tricloroetilene (Azzellino et al, 2019), e quindi di acque per uso umano (Skender et al, 1994 – non citato in SCOEL SUM 133; Aschengrau et al, 2018);
- non rilevante in contesti di lavoro, salvo che a motivo di assunzioni croniche inapparenti (per deglutizione di nel muco di rivestimento delle vie respiratorie che abbia assorbito PCE) ovvero in ragione di ingestioni acute incidentali.

a) Esposizione per via respiratoria

L'esposizione occupazionale a vapori di PCE è stata oggetto di numerosi studi; l'agente è prontamente assorbito per inalazione. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle seguenti considerazioni esposte in SCOEL SUM 133. *"Nell'uomo, circa il 90% del tetracloroetilene inalato viene inizialmente ritenuto, cadendo al 50 % dopo un'esposizione di 8 ore. La captazione viene incrementata dall'esercizio fisico."*

b) Assorbimento sistemico per via percutanea

L'assorbimento sistemico di PCE attraverso la cute è significativo. Non vi sono aggiornamenti da proporre rispetto alle considerazioni esposte a tale riguardo in SCOEL SUM 133.

c) Potenziale di danno immunologico

ECHA nella registrazione REACH identifica PCE come possibile causa di reazioni allergiche cutanee.

Uno studio epidemiologico caso-controllo sui rapporti tra esposizioni occupazionali e occorrenza di sindrome di Sjögren ha osservato un rischio aumentato in misura statisticamente significativa tra i professionalmente esposti a PCE (OR = 2.64; 95 % CI 1.20 – 5.77) (Chaigne, 2015).

Uno studio sperimentale, condotto per approfondire l'ipotesi di un nesso causale tra esposizione a PCE e insorgenza di lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerodermia nell'uomo, ha segnalato la capacità di PCE di indurre / esacerbare risposte autoimmuni in un modello animale (Wang, 2017).

d) Potenziale di neurotossicità cronica, di tossicità cronica a livello epatico e renale, di tossicità sul parenchima polmonare

Una delle conclusioni esposte nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo al PCE è la seguente: *"La neurotossicità è un effetto avverso sensibile del PCE"* (Guyton et al, 2014).

Una meta-analisi della letteratura riguardante gli effetti neurocomportamentali e neurofisiologici dell'esposizione di lungo termine a PCE ha fornito una valutazione quantitativa e una sintesi nella forma di curve dose-risposta utilizzando il parametro della dose cumulativa espressa come ppm-h/1000; è stato osservato che *"i rapporti relativi a basse concentrazioni di esposizione caratteristiche delle esposizioni non occupazionali hanno coerentemente documentato effetti di un ordine di grandezza comparabile con quelli riportati da studi occupazionali su concentrazioni più elevate"* (Benignus et al, 2009 – non citato in SCOEL SUM 133).

E' stato proposto che *"un effetto sul metabolismo della dopamina sia una plausibile modalità di azione per alcuni tipi di neurotossicità"* di PCE (Beliles RP, 2002 – non citato in SCOEL SUM 133).

Uno studio sperimentale su topi mirato alle relazioni dose-risposta di tossicità epatica e renale di TCE e PCE ha evidenziato che:

- PCE ha un effetto sui transcriptomi epatici e renali maggiore di TCE ;
- pressoché solo PCE agiva sulle vie epatiche e renali correlate ai mitocondri;
- effetti trascrizionali acuti di TCE e PCE si verificavano per dosi umane equivalenti a quelle degli effetti apicali (Zhou, 2017).

Uno studio epidemiologico caso-controllo sui fattori di rischio occupazionali e ambientali per la polmonite sclerosante ha documentato un rischio aumentato in misura statisticamente significativa soltanto tra gli esposti a PCE (OR = 13.33; 95 % CI 1.44 – 123.5 per tutte le polmoniti sclerosanti; OR = 31.6; 95 % CI 1.64 – 610.8 per un'osservazione ristretta alle sole polmoniti sclerosanti "criptogenetiche") (Jobard, 2017).

e) Potenziale di danno riproduttivo

Sono disponibili numerosi studi con i quali è stato analizzato il potenziale di danno riproduttivo dell'esposizione a PCE in epoca prenatale e nelle età dello sviluppo, con risultati incostanti.

E' stato riportato un rischio di aborto e di malformazioni congenite in donne professionalmente esposte a PCE nelle lavanderie "a secco" (Kyyronen et al, 1989 – citato in SCOEL SUM 133).

Uno studio epidemiologico caso-controllo di popolazione mirato ai difetti alla nascita ha evidenziato che tra i figli di donne che durante il primo trimestre di gravidanza erano state esposte ad acqua potabile contaminata da PCE in concentrazione superiore a 40 µg / litro risultavano aumentati, seppure non sempre in misura non statisticamente significativa, le spine bifide (OR = 2.0; 95 % CI 0.8 – 5.4), labbri leporini con o senza fissurazione palatale (OR = 3.8; 95 % CI 1.2 – 12.3) e le ipospadie (OR = 2.1; 95 % CI 0.5 – 8.3) (Aschengrau, 2018).

E' stato proposto che PCE possa indurre alterazioni della *"integrità riproduttiva influenzando i livelli di prolattina"* (Beliles RP, 2002 – non citato in SCOEL SUM 133).

f) Potenziale di genotossicità

In SCOEL SUM 133, 2009 veniva esposto che i dati epidemiologici *"non forniscono chiara evidenza di un'associazione tra esposizione a PCE e cancro"* (5.7.1. – pag. 25) e che i dati sull'animale da esperimento portavano a ipotizzare un meccanismo di cancerogenicità non genotossico, fortemente correlato alla metabolizzazione di PCE ad acido tricloroacetico (TCA) (5.7.2 – pag. 28).

La Monografia IARC n. 106 pubblicata nel 2014 (IARC, 2014), basata sull'attività di un gruppo di lavoro riunitosi nell'ottobre 2012, ha compreso un'ampia sezione dedicata al PCE, in aggiornamento di una precedente valutazione IARC del 1995 relativa a questa stessa sostanza; in essa sono tabulati i risultati di *"diversi studi cross-sectional"* che *"hanno valutato*

la genotossicità e gli effetti citogenetici associati al tetracloroetilene (Tabella 4.2)”; “questi studi hanno incluso determinazioni della frequenza di aberrazioni cromosomiche e degli scambi di cromatidi fratelli (sister-chromatid exchange - SCE), la frequenza di frammentiacentrici e la presenza di marcatori di stress ossidativo”.

Le evidenze emerse successivamente a SCOEL SUM 133, 2009 hanno portato il gruppo di lavoro IARC estensore del report sul PCE incluso in IARC 2014 a concludere per la genotossicità, pur indiretta, di PCE proprio tramite la sua metabolizzazione ad acido dicloroacetico (DCA) e soprattutto a TCA (pag. 323). In IARC, 2014 è anche precisato che la genotossicità di PCE si esercita primariamente a livello del parenchima renale in quanto esso è sede diretta della suddetta metabolizzazione; a tale affermazione seguono considerazioni meccanicistiche specifiche sulla cancerogenicità di PCE a livello renale, epatico, del sistema emolinfopoietico e del sistema nervoso centrale. Lo studio lituano di Everatt et al, 2013 (successivo alla valutazione di IARC condotta nel 2012 e che ha portato alla pubblicazione di IARC, 2014) ha documentato la correlazione tra esposizione occupazionale a PCE in lavanderie a secco ed insorgenza di aberrazioni cromosomiche, formazione di micronuclei e danno primario al DNA valutato tramite il comet assay; dalle conclusioni di tale studio si evidenzia quanto segue. *“La concentrazione media di PCE nell’aria degli ambienti di lavoro dei lavoratori delle lavanderie a secco era di 31.4 mg/m³. (...) I risultati suggeriscono che (...) l’esposizione occupazionale cronica a solventi per il lavaggio a secco al di sotto del limite di esposizione occupazionale consentita di 70 mg/m³ può condurre a un rischio aumentato di danno genetico tra i lavoratori delle lavanderie a secco.”*

Effetti di danno primario al DNA in addetti di lavanderie a secco esposti a PCE sono stati documentati anche in Azimil, 2017.

g) Cancerogenicità

La potenzialità cancerogena di PCE è stata oggetto di riconsiderazione nella Monografia IARC n. 106 (IARC, 2014) in esito alla quale, sulla base dei severi criteri di valutazione adottati dall’Agenzia, per l’agente è stata confermata la classificazione dell’agente come 2A - *“probabilmente cancerogeno per l’uomo”*; tale conclusione si è basata su una valutazione di evidenza limitata nell’uomo, con un’associazione positiva osservata per il cancro della vescica, e di evidenza sperimentale sufficiente in topi e ratti.

Una delle conclusioni espone nel lavoro con cui sono stati presentati i risultati della review tossicologica condotta dalla Environmental Protection Agency (EPA) statunitense riguardo al PCE è la seguente: *“E’ probabile che PCE sia cancerogeno l’uomo”* (Guyton, 2014).

Si menzionano di seguito i lavori di maggior rilevanza riguardo all’evidenza epidemiologica di effetti cancerogeni di PCE nell’uomo, tutti successivi a SCOEL SUM 133 e in parte successivi a IARC, 2014 e Guyton, 2014.

Nell’ambito della coorte Nordic Occupational Cancer (NOCCA) sono state studiate le relazioni dose-risposta (al netto di potenziali confondenti analizzabili) tra TCE e PCE e diverse forme neoplastiche (Vlaanderen, 2013); è stato osservato un leggero, significativo aumento dei rischi di cancro epatico, linfoma non-Hodgkin (NHL) e mieloma multiplo (MM) (non invece di cancro renale) tra i soggetti con elevata esposizione occupazionale a PCE e i soggetti non professionalmente esposti a PCE; inoltre i rischi di cancro epatico e di NHL risultavano aumentare con l’aumento dell’esposizione continuativa a PCE.

Un incremento del rischio di mieloma multiplo (MM) è stato osservato tra i soggetti professionalmente esposti a PCE in uno studio caso-controllo che, estratti i casi dai registri di patologia tumorale e i controlli dalla popolazione generale, ha utilizzato dati anamnestici da

interviste e attribuzioni di esposizione basate sui titoli di occupazione; il rischio risultava aumentato, ma non statisticamente significativo, tra tutti coloro che erano stati categorizzati da certamente a possibilmente esposti, diveniva statisticamente significativo quando le occupazioni che erano state caratterizzate come associate ad esposizione a PCE, ma con un basso livello di confidenza, venivano ricategorizzate come non associate ad esposizione a PCE (Gold, 2011).

Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione occupazionale a PCE ed insorgenza di micosi fungoide è stata osservata per le femmine con i più elevati livelli di esposizione stimata a PCE (OR = 11.39; 95 % CI 1.04 – 124.85); gli Autori hanno peraltro considerato tale evidenza non conclusiva in quanto un effetto corrispondente non è stato osservato tra i maschi (Morales-Suarez- Varela, 2013).

Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione occupazionale a PCE ed insorgenza di cancro prostatico è stata osservata in uno studio caso-controllo condotto in Canada tra la popolazione di Montreal, con riscontro di un OR di 4.3 (95 % CI 1.4 – 13); gli Autori precisavano che la limitata potenza dello studio precludeva inferenze robuste circa l'assenza di rischio osservata riguardo ad altre forme neoplastiche (Christensen, 2013).

Una meta-analisi condotta su studi sia di coorte sia caso-controllo ha documentato un rischio di cancro vescicale significativamente aumentato tra gli addetti alle lavanderie “a secco” specificamente esposti a PCE, nonché una certa evidenza di relazione dose-risposta; il meta-rischio relativo (mRR) risultava di 1.08 (95 % CI 0.82 – 1.42) tra tutti gli esposti a PCE (tre studi con 463 casi esposti) e di 1.47 (95 % CI 1.16 - 1.85) tra i soli addetti alle lavanderie “a secco” (tre studi con 139 casi esposti), aumentava a 1.50 (95 % CI 0.80 – 2.84) in quattro studi caso-controllo in cui era stato condotto un aggiustamento per il fumo di tabacco (Vlaanderen, 2014).

Uno studio epidemiologico caso-controllo ha documentato un'associazione statisticamente significativa tra elevate esposizioni occupazionali a PCE e mortalità per cancro renale (OR = 3.1; 95 % CI 1.3 – 7.4); tale effetto si è mostrato indipendente da quello di possibili co-esposizioni a TCE – trielina, in quanto escludendo dal computo i soggetti con probabilità uguale o superiore al 50 % di essere esposti anche a TCE – trielina il rischio rimaneva sostanzialmente invariato (OR = 3.0; 95 % CI 0.99 – 9.0; la riduzione della numerosità dei casi portava il limite inferiore del CI poco al di sotto dell'unità, ma anche incrementava in misura importante il corrispondente limite superiore) (Purdue, 2017).

Un'estensione dello studio di mortalità di cui sopra ha portato a documentare quanto segue (Callahan, 2019). *“Nelle analisi interne di esposizione stimata al solvente con un lag di 20 anni, abbiamo osservato relazioni dose-risposta per il cancro vescicale (HR per esposizione media = 4.2 ; 95% CI = 0.7 – 24.5 e HR per esposizione elevata 9.2 ; 95% CI = 1.1 76.7 verso l'assenza di esposizione; P_{trend} = 0.08) e per il cancro renale (HR = 4.1 ; 95% CI = 0.7 – 22 e 24.4 ; 95% CI = 2.9 – 201.6, P_{trend} = 0.004). L'esposizione elevata è stata associata anche (...) a neoplasie maligne linfatico-emopoietiche (HR = 4.3 ; 95% CI = 1.4 – 13.6).*

Pur in presenza di limiti tuttora persistenti nel corpus di conoscenze sulla cancerogenicità di PCE nell'uomo, emergono plurime evidenze epidemiologiche che, unite a considerazioni di natura meccanicistica e tenuto conto delle analogie di struttura e di cinetica tra PCE e TCE – trielina (i due agenti condividono anche gran parte degli organi da assumersi come potenziali bersagli riguardo al rischio di cancro), portano a considerare secondo il principio di precauzione anche le “basse” esposizioni occupazionali a PCE.

h) Rilevanza dell'esposizione a PCE in contesti occupazionali

L'esposizione occupazionale a PCE emerge come meritevole di attenta considerazione in Sanità Pubblica principalmente in rapporto alle assai diffuse attività di lavaggio “a secco” di

indumenti basate sull'impiego di tale agente; si segnala la necessità di una corrispondente attenzione anche per altri lavoratori che eseguono operazioni di lavaggio "a secco" con uso di PCE, al fine di rimuovere i residui di agenti distaccanti da suole ("fondi") in poliuretano per calzature nella fase produttiva immediatamente successiva a quella dello stampaggio (Orfei, 2004; Stopponi, 2016).

E' inoltre importante considerare la possibilità di significative esposizioni occupazionali a PCE ogni qual volta siano eseguite operazioni di sgrassaggio e pulizia in genere di superfici metalliche, ad esempio nell'industria dell'automobile e in altre articolazioni della metalmeccanica.

Significative esposizioni occupazionali a PCE possono aversi nella produzione e nell'impiego di fluidi di uso industriale che debbano rispondere a requisiti di non infiammabilità e nella cui formulazione entrino quindi uno o più composti organoclorurati.

Significative esposizioni occupazionali a PCE possono aversi anche per lavoratori addetti a:

- operazioni di recupero di solventi esausti (raccolta presso i siti di generazione, pompaggio, filtraggio, distillazione, confezionamento, etc.);

- produzione e impiego di pitture, vernici e prodotti svernicianti nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di solventi "tecnici", anche per uso agricolo, nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di lubrificanti a base oleosa nella cui formulazione entrino solventi "di recupero";

- produzione e impiego di impermeabilizzanti a base bituminosa e simili nella cui formulazione entrino solventi "di recupero".

CONCLUSIONI

Ad oggi manca una valutazione conclusiva riguardo al potenziale cancerogeno di PCE e ai meccanismi dell'azione cancerogena della sostanza, anche in presenza di plurime evidenze epidemiologiche di eccessi di cancro in popolazioni lavorative professionalmente esposte a PCE che integrano quanto già richiamato in ACGIH, 2001, SCOEL SUM 133 e IARC 2014. Da un lato vi sono indicazioni di un potenziale genotossico di PCE, dall'altro lato mancano evidenze o anche solo indicazioni positive a favore dell'esistenza, in riferimento ai processi di cancerogenesi, di un livello di esposizione a PCE derivato esente da effetti avversi (DNEL).

Alla luce di queste osservazioni il Comitato ritiene che ad oggi non si possa con sufficiente evidenza scientifica proporre un VLEP diverso da quello presente nella Direttiva, ma richiama l'attenzione sulla necessità di tenere sotto osservazione tale sostanza in previsione di possibili aggiornamenti futuri.

Si segnala per doverosa informazione la posizione contraria del dott. Calisti che ritiene invece, per il PCE aerodisperso di proporre l'adozione prudenziale del VLEP pragmatico di 70 mg/m^3 , ponderato su 8 ore di esposizione, già in vigore in Danimarca, Finlandia e Svezia (in Germania è in vigore un valore limite sostanzialmente identico di 69 mg / m^3), concordando con il Comitato sulla necessità dell'avvio di una tempestiva della revisione delle evidenze scientifiche relative ai rischi per la salute da PCE.

Riguardo al VLEP di breve termine, che è fondamentalmente inteso ad evitare effetti tossici acuti, si ritiene invece adeguato il valore di 275 mg/m^3 proposto in SCOEL SUM 13 e già in vigore in Francia (oltre che, al di fuori della Comunità Europea, in Svizzera).

Data la rilevanza dell'assorbimento percutaneo di PCE, risulta chiara l'adeguatezza della notazione "cute".

Bibliografia

- 35) ACGIH, 2001. Tetrachloroethylene – Documentation. 1-11.
- 36) Aggazzotti G, Fantuzzi G, Predieri G, Righi E, Moscatelli S, 1994 a. Indoor exposure to perchlorethylene (PCE) in individuals living with dry-cleaning workers. *Sci Total Environ*; 156(2): 133-7.
- 37) Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E, Predieri G, Gobba FM, paltrinieri M, cavalleri A, 1994 b. Occupational and environmental exposure to perchlorethylene (PCE) in dry cleaners and their family members. *Arch Environ Health*; 49(6): 487-93.
- 38) Aschengrau A, Gallagher LG, Winter M, Butler L, Patricia Fabian M, Vieira VM, 2018. Modeled exposure to tetrachloroethylene-contaminated drinking water and the occurrence of birth defects: a case-control study from Massachusetts and Rhode Island. *Environ Health*; 17(1): 75.
- 39) Azimi M, Bahrami MR, Rezaci Hachesu V, Zavar Reza J, Mihanpour H, Zare Sakhvidi MJ, Mostaghaci M, 2017. Primary DNA damage in dry cleaners with perchlorethylene exposure. *Int J Occup Environ Med*; 8(4): 224-31.
- 40) Azzellino A, Colombo L, Lombi S, Marchesi V, Piana A, Andrea M, Alberti L, 2019. Groundwater diffuse pollution in functional urban areas: the need to define anthropogenic diffuse pollution background levels. *Sci Total Environ* : 656: 1207-22.
- 41) Beliles RP, 2002. Concordance across species in the reproductive and developmental toxicity of tetrachloroethylene. *Toxicol Ind Health*; 18(2): 91-106.
- 42) Benignus VA, Boyes WK, Geller AM, Bushnell PJ, 2009. Long-term perchlorethylene exposure: a meta-analysis of neurobehavioral deficits in occupationally and residentially exposed groups. *J Toxicol Environ Health*; 72(13): 824-31.
- 43) Callahan CL, Stewart PA, Blair A, Purdue MP; 2019. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Epidemiology*; 31(2): 285-90.
- 44) Chaigne B, Lasfargues G, marie I, Hottemberg B, Lavigne C, Marchand-Adam S, maillot F, Diot E, 2015. Primary Sjögren's syndrome and occupational risk factors: a case-control study. *J Autoimmun*; 60: 80-5.
- 45) Christensen KY, Vizcaya D, Richardson H, Lavoué J, Aronson K, Siemiatycki J, 2013. Risk of selected cancers due to occupational exposure to chlorinated solvents in a case-control study in Montreal. *J Occup Environ Med*; 55(2): 198-208.
- 46) Dias CM, Menezes HC, Cardeal ZL, 2017. Use of the exhaled air as an improved biomonitoring method to assess perchlorethylene short-term exposure. *Environ Res*; 156: 108-12.
- 47) Everatt R, Slapsyte G, Mierauskiene J, Dedonyte V, Bakiene L, 2013. Biomonitoring study of dry cleaning workers using cytogenetic tests and the comet assays. *J Occup Environ Hyg*; 10(11): 609-21.
- 48) Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodaglio E, 1987. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*; 48(9): 786-90.
- 49) Gobba F, Ghittori S, Imbriani M, Maestri L, Capodaglio E; Cavalleri A, 1997. The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. *Sci Total Environ*; 199(1-2): 3-12.
- 50) Gold LS, Stewart PA, Milliken K, Purdue M, Severson R, Seixas N, Blair A, hartge P, favis S, De Roos AJ, 2011. The relationship between Multiple Myeloma and occupational exposure to six chlorinated solvents. *Occup Environ Med*; 68(6): 391-9.
- 51) Guyton KZ et al, 2014. Human health effects of tetrachloroethylene: key findings and scientific issues. *Environ Health Perspect*; 122(4): 325-34.
- 52) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2014. Trichlorethylene, tetrachloroethylene and some chlorinated agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 106: 1-512.

- 53) Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E, 1988. Urinary excretion of tetrachloroethylene (perchloroethylene) in experimental and occupational exposure. *Arch Environ Health*; 43(4): 292-8.
- 54) Jobard S, Chaigne B, Marchand-Adam S, lasfargues G, Diot E, 2017. Organizing pneumonia and occupational and environmental risk factors: a case-control study. *Int Arch Occup Environ Health*; 90(8): 865-71.
- 55) Kyyronen P, Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K, Heinonen OP, 1989. Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. *J Epidemiol Commun Health*; 43: 346-51.
- 56) Lucas D, Hervé A, Lucas R, Cabioch C, Cappellmann P, Nicolas A, Bodenes A, Jegaden D, 2015. Assessment of the exposure to perchloroethylene and its clinical repercussions for 50 dry-cleaners employees. *J Occup Hyg*; 12(11): 767-73.
- 57) Macca I, Carrieri M, Scarpellato ML, Scopa P, Trevisan A, Bartolucci GB. Biological monitoring of exposure to perchloroethylene in dry cleaning workers. *Med Lav*; 103(5): 382-93.
- 58) Morales-Suaréz-Varela MM; Olsen J, Villeneuve S, Johansen P, kaerlev L, Llopis-Gonzalez A, Wingren G, hardell L, Ahrens W, Stang A, merletti F, Gorini G, Aurekoetxea JJ, Févotte J, Cyr D, Guénel P, 2013. Occupational exposure to chlorinated and petroleum solvents and mycosis fungoides. *J Occup Environ Med*; 55(8): 924-31.
- 59) Orfei G, Astuti MC, Minnetti L, Mei R, Calisti R, 2004. Esperienze di misura dell'esposizione a solventi in aziende marchigiane della produzione di suole in poliuretano per calzature. *Giornale degli Igienisti Industriali*; 29(4): 250-7.
- 60) Popp W, Muller G, Baltes-Schmitz B, Wehrer B, Vahrenholz C, Schmieding W, Benninghoff M, Norpoth K, 1992. Concentrations of tetrachloroethylene in blood and trichloroacetic acid in urine in workers and neighbours of dry-cleaning shops. *Int Arch Occup Environ Health*; 63(6): 393-5.
- 61) Purdue MP, Stewart PA, Friesen MC et al, 2017. Occupational exposure to chlorinated solvents and kidney cancer: a case-control study. *Occup Environ Med*; 74(4): 268-74.
- 62) Rastkari N, Yunesian M, Ahmadvhaninha R, 2011. Exposure assessment to trichloroethylene and perchloroethylene for workers in the dry cleaning industry. *Bull Environ Contam Toxicol*; 86(4): 363-7.
- 63) Skender L, Karacic V, Bosner B, Prpic-Majic D, 1994. Assessment of urban population exposure to trichloroethylene and tetrachloroethylene by means of biological monitoring. *Arch Environ Health*; 49(6): 445-51.
- 64) Stopponi R, Tacconi C, Folletti I, Calisti R, Siracusa A. Upper airway and eye involvement in polyurethane shoe soles production workers. *G Ital Med Lav Ergon*; 38(2): 89-95.
- 65) Storm JE, Mazor KA, Shost SJ, Serle J, Aldous KM, Blount BC, 2013. Socioeconomic disparities in indoor air, breath, and blood perchloroethylene among adult and child residents of buildings with or without a dry cleaner. *Environ Res*; 122: 88-97.
- 66) Vlaanderen J, Straif K, Pukkala E, Kauppinen T, Kyyronen P, Martinsen JJ, Kiaerheim K, Tryggvadottir L, Hansen J, Sparén P, Weiderpass E, 2013. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic Countries. *Occup Environ Med*; 70(6): 393-401.
- 67) Vlaanderen J, Straif K, Ruder A, Blair A, Hansen J, Lynge E, Charbotel B, Loomis D, Kauppinen T, Kyyronen P, Pukkala E, Weiderpass E, Guha N, 2014. Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environ Health Perspect*;

- 68) Wang G, Wang J, Ansari GAS, Khan MF, 2017. Autoimmune potential of perchlorethylene: role of lipid-derived aldehydes. *Toxicol Appl Pharmacol*; 333: 76-83.
- 69) Xie WQ, Gong YX, Yu KX, 2018. Utilizing two detectors in the measurement of trichloroacetic acid in human urine by reaction headspace gas. *Biomed Chromatogr*; 2018; 32(10): e4288.
- 70) Zhou YH, Cichoki JA, Soldatow VY, Scholl EH, gallins PJ, Jima D, Yoo HS, Chiu WA, Wright FA, Rusyn I, 2017. Editor's highlight: comparative dose-response analysis of liver and kidney transcriptomic effects of trichloroethylene and tetrachloroethylene in B6C3F1 mouse. *Toxicol Sci*; 160(1): 95-110.

Allegato IV

Scheda tecnica BISFENOLO A (BPA)

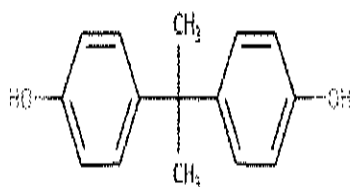
Nome della sostanza: Bisfenolo A

Numero EC: 201-245-8

Numero CAS: 80-05-7

Formula molecolare: C₁₅H₁₆O₂

Formula struttura:



Classificazione:

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	Note
Eye Dam. 1	H318	GHS05 GHS07 GHS08		
Skin Sens. 1	H317			
STOT SE 3	H335			
Repr. 1B	H360F			

In accordo con la classificazione armonizzata (CLP00) approvata dall'Unione Europea, questa sostanza può causare seri danni agli occhi, è sospetta di provocare danni alla fertilità, è un sensibilizzante cutaneo ed è un irritante respiratorio.

Informazioni sugli usi

È prodotta o importata nello spazio economico europeo in quantità pari a 1 000 000 - 10 000 000 tonnellate/anno.

È usata nella produzione di polimeri e nei processi industriali come intermedio.

È usata nelle seguenti aree: formulazione di miscele e / o re-packaging e in edilizia. Manifattura di prodotti in plastica, prodotti chimici, metalmeccanica ed attrezzature elettroniche e di alta precisione.

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Premessa - Esposizione per via digestiva

Riguardo al bisfenolo A (BPA), l'esposizione per via digestiva è:

- certamente rilevante e, in generale, di gran lunga prevalente per la popolazione generale;
- non rilevante in contesti di lavoro, salvo che a motivo di assunzioni croniche inapparenti (per deglutizione di polveri contenenti BPA adsorbite nel muco di rivestimento delle vie respiratorie e/o di macrofagi che abbiano inglobato particolato contenente BPA) ovvero in ragione di assunzioni acute incidentali.

a) Esposizione per via respiratoria

L'esposizione occupazionale a BPA è stata studiata pressoché solo in relazione alle polveri che lo contengono. In condizioni ordinarie di temperatura e pressione atmosferiche la tensione di vapore di BPA è bassa, ma non nulla; si segnala l'opportunità di un approfondimento di ricerca riguardo all'esposizione a vapori contenenti BPA in scenari di temperature elevate, ad esempio in produzione o impiego di BPA monomero e in produzione o impiego di resine epossidiche e plastiche polycarbonatiche basate su etere diglicidico di BPA (bisphenol A diglycidyl ether – BADGE ovvero DGEBA).

Teil et al, 2016 hanno studiato la presenza di BPA nelle fasi sia particolata sia gassosa dell'aria outdoor di contesti urbani, suburbani e forestali, determinando l'agente su livelli complessivi dell'ordine di 0.1 ng / m³.

Cokic et al, 2017 segnalano che polveri respirabili contenenti BPA hanno la potenzialità di rilasciare BPA monomero sia in acqua, sia in etanolo (tale circostanza di esposizione è stata studiata durante la lavorazione di materiali compositi in odontotecnica).

b) Contatto cutaneo

Suuronen et al, 2019 hanno quantificato l'esposizione cutanea all'etere diglicidico di BPA (BADGE ovvero DGEBA) durante l'applicazione di resine epossidiche in edilizia: *"tutti gli utensili studiati erano contaminati"*.

Non sono stati reperiti lavori relativi al contatto cutaneo con BPA monomero.

c) Assorbimento sistemico per via percutanea

SCOEL SUM 113 riporta i seguenti dati di assorbimento di BPA attraverso la cute umana in vitro:

- 13 % (da Morck, 2010);
- 46 % (da Zalko, 2010);
- 8.6 % (da Demierre, 2012, in cui è anche indicata la *"dose biodisponibile"* nella misura del 9.3 %).

Il suddetto studio di Demierre, 2012 è stato criticato da Gundert-Remy, 2013 come segue: "Utilizzare tale procedura (NdR: quella adottata da Demierre et al, 2012) significa che a una dose interna ottenuta dalla via non-orale viene comparata con una dose esterna per la via orale. Detta procedura sarebbe appropriata soltanto se l'assorbimento per via orale fosse del 100 %. Se l'assorbimento per via orale è minore del 100 % la procedura può sottostimare il rischio di esposizione per via non-orale. Per alcuni agenti chimici con un elevato metabolismo di primo passaggio nel fegato, ad esempio il BPA, la situazione è anche più complessa e, in aggiunta, deve essere tenuto in considerazione l'organo bersaglio per la tossicità."

Toner et al, 2018 (NdR: le dichiarazioni di affiliazione indicano che si tratta di uno studio da Bayer e suoi consulenti) riportano un assorbimento dell'1.7 – 3.6 % di BPA attraverso la cute umana in vitro (tra i risultati dello studio è anche indicata la "dose biodisponibile" nella misura del 16 - 20 %).

Marquet et al, 2011 stimano, basandosi su estrapolazioni dalla cute di ratto a quella umana, una variabilità inter-individuale "di dieci volte" dell'assorbimento percutaneo di BPA nell'uomo (tale conclusione è citata in SCOEL SUM 113); essi inoltre precisano quanto segue. *"Un'ora di esposizione occupazionale su 2000 cm² (avambracci e mani) può condurre a un assorbimento di BPA di 4 µg/kg/giorno. Questo è l'8 % dell'assunzione giornaliera tollerabile (TDI) europea ed è molto prossimo al valore per il quale sono stati osservati effetti negli animali. Questo assorbimento deve perciò essere tenuto in conto quando si valutino i rischi da esposizione a BPA, almeno fino a quando studi di maggior rilievo sulla tossicità del BPA siano disponibili."*

Dancik et al, 2015 concludono che, per il BPA, la "dose in grado di alterare vie biologiche" ("biological pathway altering dose" - BPAD) "calcolata da una sola concentrazione in vitro, può differire per un fattore fino a 55" in conseguenza sia dell'impatto della dose applicata, sia dell'impatto che "gli scenari di esposizione dermica possono avere sulla cinetica della permeazione cutanea".

L'assorbimento percutaneo di BPA tramite "ricevute su carte termiche" ("thermal paper receipts") è stato studiato in Finlandia tramite due esperimenti di simulazione nell'uomo (tre volontari), la prima "condotta sotto condizioni rappresentanti l'esposizione più probabile, vale a dire il lavoro di un cassiere in un supermercato", la seconda "con una manipolazione di carta termica più intensa, di breve periodo (tre volte 5 minuti)", in entrambi i casi senza riscontrare che ciò portasse a un superamento del valore di BPA totale (coniugato + non coniugato) urinario corrispondente al 95 % percentile della popolazione assunta quale riferimento (lavoratori non professionalmente esposti a BPA), determinato in 8 µg / litro (Porras, 2014).

Quattro studi successivi, pubblicati tra il 2016 e il 2017, hanno invece documentato un significativo assorbimento percutaneo di BPA in lavoratori che manipolavano "carte termiche" ("thermal papers", "thermal paper receipts"), con conseguente significativo riscontro di BPA urinario (Ndaw, 2016; Lv, 2017; Bernier, 2017; Russo, 2017).

Nell'ambito dell'Unione Europea l'uso di BPA nelle "carte termiche" andrà incontro a restrizione, come segue: *"Non deve essere immesso sul mercato nelle carte termiche in una concentrazione uguale o superiore allo 0.02 % in peso dopo il 2 gennaio 2020."* Si andrà quindi a una pur incompleta parziale sostituzione di BPA con suoi analoghi (bisfenoli F e S) ed eventualmente altre sostanze, con la qual cosa si renderanno necessarie valutazioni di esposizione integrate.

Uno studio recente (Liu, 2017) ha approfondito studiato la cinetica di BPA (sia libero, sia coniugato) a seguito di assorbimento sia percutaneo, sia digestivo e segnalato una "prolungata esposizione a Bisfenolo A da singoli eventi di contatto dermico", precisando quanto segue:

- *“dopo l'esposizione digestiva, BPA-d₁₆ totale urinario aveva un picco entro 5 ore ed era rapidamente eliminato entro 24 ore”;*
- *“dopo l'esposizione dermica l'escrezione cumulativa aumentava linearmente per due giorni e metà dei partecipanti aveva BPA-d₁₆ urinario totale determinabile ancora dopo una settimana”;*
- *“i partecipanti che hanno ripetuto l'esposizione dermica hanno avuto BPA-d₁₆ determinabile nell'urina per nove giorni, hanno mostrato un'escrezione cumulativa lineare lungo cinque giorni e hanno avuto BPA-d₁₆ libero determinabile nel siero”;*
- *“le proporzioni di BPA-d₁₆ nell'urina a seguito di esposizione dermica (0.71 % - 8.3 % del BPA-d₁₆ totale) erano generalmente più alte di quelle conseguenti ad esposizione digestiva (0.29 % - 1.43 % del BPA-d₁₆ totale)”;*
- *“comparato all'esposizione a BPA per via dietetica, l'assorbimento dermico di BPA conduce a un'esposizione prolungata e può condurre a più elevate proporzioni di BPA non coniugato nella circolazione sistemica”.*

Uno studio recente (Lu, 2018) ha valutato l'assorbimento percutaneo di BPA in rapporto a un set di 150 *“prodotti per la cura della persona”* (PCP), concludendo come segue. *“Sebbene la dieta sia la fonte principale e l'ingestione orale sia la via principale per l'esposizione umana a BPA, i risultati delle stime di assunzione dermica di BPA nel presente studio (NdR: realizzato in Cina) combinati con quelli di uno studio europeo mostrano che il contatto dermico è la via principale, essendo la carta termica il principale contributore, quando si consideri il BPA sia non-coniugato, sia coniugato nel corpo umano.”*

Complessivamente è stato valutato (von Goetz, 2017) che:

- *“l'esposizione dermica a BAP tramite la carta termica e in misura minore tramite i prodotti cosmetici può contribuire per circa il 10 % in alcune fasce di età”;*
- *“l'incertezza riguardo a tali stime è considerevole, ma poiché a seguito di un assorbimento dermico viene a mancare un metabolismo di primo passaggio del BPA, tramite coniugazione, le fonti dermiche possono essere di eguale o anche di maggior rilevanza tossicologica di quelle legate alla dieta.”*

d) Potenziale di allergizzazione cutanea e respiratoria

E' ben nota la relazione di natura causale tra esposizione occupazionale a resine epossidiche e casi di asma e dermatite; in generale vi sono, peraltro, difficoltà nel raggiungere conclusioni riguardo al ruolo specifico esercitato da singoli componenti delle resine epossidiche, tra cui BPA, in tali processi patologici, nei quali intervengono co-esposizioni complesse a più agenti, tra i quali anche l'etere diglicidico di BPA (BADGE ovvero DGEBA) (Robinson, 2015).

Un recente studio pilota ha comunque documentato una sensibilizzazione cutanea specifica per BPA tra studenti di medicina dentale (Lyapina, 2017).

e) Proprietà di interferenza endocrina

Le potenzialità di disturbo endocrino di BPA, esercitate con meccanismi sia di natura estrogenica sia di altra natura (anche tramite interferenze con i recettori degli ormoni androgeni, dell'ormone tiroideo, dei glucorticoidi), sono state oggetto di studi recenti e conclusivi (Desdoits-Lethimonier, 2017; MacKay, 2018; Nesan, 2018; Strakovsky, 2018; Sheng, 2019).

E' stata riscontrata un'associazione tra concentrazioni urinarie di BPA e scarsa qualità dello sperma; *“un'analisi di regressione lineare multipla ha identificato un'associazione positiva tra concentrazioni urinarie di BPA 25° - 50° percentile e disomia cromosomica sessuale sullo*

sperma totale ($p = 0.004$)"; "la concentrazione urinaria di BPA inoltre incrementa la percentuale di spermatozoi immaturi (HDS) ($p = 0.018$) e diminuisce la motilità ($p = 0.03$)" (Radwan, 2018).

Una recente rassegna della letteratura ha portato a concludere come segue: "vi è una prova forte a confermare che BPA è un tossico ovarico, uterino e prostatico a un livello inferiore al più basso livello di effetto avverso osservato (LOAEL) (50 mg per kg di peso corporeo) così come del proposto livello di sicurezza (4 µg per kg di peso corporeo)" (Tomza-Marciniak, 2018).

f) Genotossicità

Sono state segnalate potenzialità di genotossicità a carico di BPA (Johnson, 2008 – citato in SCOEL SUM 113; Gajowik, 2013 – non citato in SCOEL SUM 113; Mokra et al, 2018).

g) Cancerogenicità

Nel 2014 un Advisory Group IARC ha dichiarato che il completamento dello studio statunitense NTP/FDA forniva elementi sufficienti per una revisione della potenzialità cancerogena di BPA da parte dell'agenzia.

La potenzialità cancerogena di BPA è stata oggetto di due successive rassegne, entrambe conclusive rispetto al rapporto tra BPA e neoplasie di mammella e prostata (Hui, 2015; Seachrist, 2016).

Uno studio epidemiologico sulla popolazione di Hong Kong ha fornito evidenza di una correlazione statisticamente significativa tra indice di esposizione cumulativa a BPA ("*cumulative BPA exposure index*" – CBPAI) e rischio di cancro della prostata (Tse, 2017). E' stato proposto che BPA eserciti la sua azione cancerogena tramite l'inibizione di funzione di comunicazione intercellulare in corrispondenza delle gap junctions (GJC) tramite la via dei recettori per gli estrogeni (Zhang, 2019).

h) Rilevanza dell'esposizione a BPA in contesti occupazionali

Le esposizioni occupazionali a BPA che classicamente hanno ricevuto maggior attenzione sono quelle per via **respiratoria** collegate da un lato alla sintesi e al confezionamento del monomero, dall'altro alla sintesi e confezionamento delle resine che lo contengono (principalmente epossidiche e policarbonatiche) (Heinälä, 2017; Hines, 2017; Hines, 2018).

Uno studio ha approfondito la rilevanza dell'esposizione occupazionale a **polveri sia inalabili, sia respirabili** contenenti BPA, precisando che nel contesto produttivo in studio (stampaggio di plastica policarbonatica) "*l'emissione di BPA aumentava durante il processo di riscaldamento e la maggior parte delle particelle di BPA si depositava nella cavità nasale (63.37 %), di seguito nell'alveolo (30.7) e in trachea e bronchi (5.93 %)*" (Chao et al, 2015). Si è detto che significative esposizioni a BPA tramite **polveri respirabili** possono avvenire anche per lavorazioni meccaniche su resine a base di BPA (Cokic, 2017).

Si è detto che significative esposizioni a BPA possono avvenire per via **transdermica**.

Data la significatività dell'assorbimento transdermico di BPA tramite la manipolazione di "*ricevute in carta termica*" e "*carte termiche*" in genere (Porras, 2014; Hehn, 2016; Thayer, 2006; Ndaw, 2016; Lv, 2017; Bernier, 2017; Russo, 2017), un'attenzione specifica va rivolta ai lavoratori addetti a preparazione, confezionamento e impiego di tali articoli.

Considerato che l'uso di "*prodotti per la persona*" può dar luogo a significativo assorbimento transdermico di BPA (Lu, 2018), si segnala la necessità di un'attenzione specifica anche ai lavoratori addetti a formulazione, preparazione e confezionamento di tali articoli.

Considerate infine le evidenze riguardo alla cessione di BPA ad alimenti da parte di lamiere internamente trattate e di involucri plastici (Lorber, 2015; Repossi, 2016), si segnala la necessità di una specifica attenzione anche ai lavoratori del *food packaging*.

Un recente commentario ha discusso la necessità di un approfondimento complessivo riguardo alle problematiche delle esposizioni occupazionali attuali a BPA (Ribeiro, 2017).

Si registra ed evidenzia la circostanza che vi è dibattito attorno alla possibilità di determinare un livello derivato di non-effetto (DNEL) per il BPA (cfr. in particolare Johnson, 2008 – citato in SCOEL SUM 113; Beronius, 2013 – non citato in SCOEL SUM 113; Teeguarden, 2013 – non citato in SCOEL SUM 113; Goodman, 2017; l’amplessima letteratura pertinente allo studio CLARITY per BPA fino a Vom Saal, 2018).

In tale contesto assume specifica rilevanza la posizione congiuntamente espressa da RAC e SEAC (ECHA, 2015), la quale tra l’altro considera entrambi i modelli di assorbimento percutaneo esposti da Marquet, 2011 e Demierre, 2012.

In ECHA, 2015 (cfr. tavole 12 e 18):

- l’esposizione dei lavoratori al 95° percentile viene stimata in 0.43 µg per kg di peso corporeo al giorno;
- il DNEL al 95° percentile per i lavoratori viene indicato in 0.2 µg per kg di peso corporeo al giorno.

CONCLUSIONI

In considerazione delle evidenze resesi disponibili a partire dal 2014 riguardo alle potenzialità di disturbo endocrino e di cancerogenicità di BPA, il valore di 2 mg/m³ su 8 ore di esposizione per le polveri di BPA - frazione inalabile – proposto da SCOEL SUM 113 risulta non più attuale come VLEP health-based; si propone pertanto di mantenere, al momento, il suddetto valore quale VLEP pragmatico e di segnalare la necessità di una tempestiva revisione delle evidenze scientifiche relative ai rischi per la salute da BPA in sede comunitaria.

Si segnala inoltre la necessità di successivi, tempestivi approfondimenti rispetto:

- alla valutazione degli effetti di polveri respirabili contenenti BPA;
- alla valutazione degli effetti di vapori di BPA, ciò in particolare in corso di reazioni di polimerizzazione di resine epossidiche e di plastiche policarbonatiche.

In considerazione della rilevanza dell’assorbimento percutaneo di BPA, si propone l’aggiunta della notazione “cute”.

Bibliografia

- 1) Beronius A, Johansson N, Rudén C, Hannberg A, 2013. The influence of study design and sex-differences on results from developmental neurotoxicity studies of bisphenol A: implications for toxicity testing. *Toxicology*; 311(1-2): 13-26.
- 2) Bernier MR, Vandenberg LN, 2017. Handling of thermal paper: implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternative. *PLoS One*; 12(6): e0178449.
- 3) Chao Y, Chen J, Yang w, Ho T, Yen F, 2015. Exposure hazard to bisphenol A for labor and particle size distribution at polycarbonate molding plants. *Iran J Public Health*; 44(6): 783-90.
- 4) Cokic SM, Duca RC, Godderis L, Hoet PH, Seo JW, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL, 2017. Release of monomers from composite dust. *J Dent* ; 60: 56-62.
- 5) Covaci A et al., 2015. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: overall results and determinants of exposure. *Environ Res*; 141: 77-85.

- 6) Dancik Y, Troutman JA, Jaworska J, 2015. Estimation of in vivo dose of dermally applied chemicals to estrogen / androgen receptor – mediated toxicity from in vitro data. Illustration with four reproductive toxicants. *Reprod Toxicol*; 55: 50-63.
- 7) Demierre AL, Peter R, Oberli A, Bourqui-Pittet M, 2012. Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicol Lett*; 213(3): 305-8.
- 8) Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Gaudriault P, Zalko D, Antignac JP, de Ceuninck Y, Platel C, Dejuic-rainsford N, Mazaud-Guittot S, Jégou B, 2017. Parallel assessment on the effects of bisphenol A and several of its analogs on the adult human testis. *Hum reprod*; 32(7): 1465-73.
- 9) ECHA, 2015. Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Bisphenol A ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-56/F ECHA/SEAC/ RES-O-0000001412-86-82/F Compiled version prepared by the ECHA Secretariat of RAC's opinion (adopted 5 June 2015) and SEAC's opinion (adopted 4 December 2015).
- 10) Gajowik A, Radzikowska J, Dobrzynska MM, 2013. Genotoxic effects of bisphenol A on somatic cells of female mice, alone and in combination with X-rays. *Mutat Res*; 757(2): 120-4.
- 11) Gao H, Yang BY, Li M, Febg LM, Shi XY, Zhao WH, Liu SJ, 2015. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. *Medicine*; 94(1): e211.
- 12) Goodman JE, Peterson MK, Hizon ML, Pacheco Shubin S, 2017. Derivation of an oral Maximum Allowable Dose Level for Bisphenol A. *Regul Toxicol Pharmacol*; 86: 312-318.
- 13) Gundert-Remy U, Mielke H, Bernauer U, 2013. Commentary: dermal penetration of bisphenol A – consequences for risk assessment. *Toxicol Lett*, 217(2): 159-61.
- 14) Hartmann C, Uhl M, Weiss S, Scharf S, König J, 2016. Human biomonitoring of bisphenol A exposure in an Austrian population. *Biomonitoring*; 3: 5-14.
- 15) Heinälä M, Ylinen K, Tuomi T, Santonen T, Porras SP, 2017. Assessment of occupational exposure to bisphenol A in five different production companies in Finland.
- 16) Hehn RS, 2016. NHANES data support link between handling of thermal paper receipts and increased urinary bisphenol A excretion. *Environ Sci Technol*; 50(1): 397-404.
- 17) Hines CJ, Jackson MV, deddens JA, Clark JC, Ye X, Christianson AL, Meadows JW, Calafat AM, 2017. Urinary bisphenol A (BPA) concentrations among workers in industries that manufacture and use BPA in the USA. *Ann Work Expo Health*; 61(2): 164-82.
- 18) Heines CJ, Christianson AL, Jackson MV, Ye X, Pretty JR, Arnold JE, calafat AM, 2018. An evaluation of the relationship among urine, air, and hand measures of exposure to bisphenol A in US manufacturing workers. *Ann Work Expo Health*; 62(7): 840-51.
- 19) Johnson GE, Parry EM, 2008. Mechanistic investigation of low dose exposures to the genotoxic compounds bisphenol-A and rotenone. *Mutat Res*; 651(1-2): 56-63.
- 20) Konieczna A, Rutkowska A, Rachoń D, 2015. *Rocz Panst2 Zakl Hyg*; 66(1): 5-11.
- 21) Liu J, Martin JW, 2017. Prolonged exposure to bisphenol A from single dermal contact events. *Environ Scie Technol*; 51(17): 9940-9.
- 22) Lorber M, Schecter A, paepke O, Shropshire W, Christense K, Birnbaum L, 2015. Exposure assessment of adult intake of bisphenol A (BPA) with emphasis on canned food dietary exposures. *Environ Int*; 77: 55-62.

- 23) Lu S, Yu Y, Ren L, Zhang X, Liu G, Yu Y, 2018. Estimation of intake and uptake of bisphenols and triclosan from personal care products by dermal contact. *Sci Total Environ*; 621: 1389-96.
- 24) Lv Y, Lu S, Dai Y, Rui C, Wang Y, Zhou Y, Li Y, Pang Q, Fan R, 2017. Higher dermal exposure of cashiers to BPA and its association with DNA oxidative damage. *Environ Int*; 98: 69-74.
- 25) Lyapina MG, Krasteva A, Dencheva M, Tzekova M, Nikolov G, yaneva-Deliverska M, Kisselova-Yaneva A, 2017. *Int J Occup Med Environ Health*; 30(3): 397-405.
- 26) McKay H, Abizaid A, 2018. A plurality of molecular targets: the receptor ecosystem for bisphenol-A (BPA). *Horm Behav*; 101: 59-67.
- 27) Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC, Ferrari E, 2011. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Arch Toxicol*; 85(9): 1035-43.
- 28) Mokra K, Wozniak K, Bukowska B, Sicinska P, Michalowicz J, 2018. Low-concentration exposure to BPA, BPF and BPAF induces oxidative DNA bases lesions in human peripheral blood mononuclear cells. *Chemosphere*; 201: 119-26.
- 29) Morck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F, Rytting E, Mathiesen I, Paulesu L, Knudsen LE, 2010. Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reprod Toxicol*; 30(1): 131-7.
- 30) Morgan MK, Nash M, Barr DB, Starr JM, Scott Clifton M, Sobus JR, 2018. Distribution, variability, and predictors of urinary bisphenol A levels in 50 North Carolina adults over a six week monitoring period. *Environ Int*; 112: 85-99.
- 31) Mouneimne Y, Nasrallah M, Khoueiry-Zgheib N, Nasreddine L, Nakhoul N, Ismail H, Abiad M, Koleilat L, Tamim H, 2017. Bisphenol A urinary level, its correlates, and association with cardiometabolic risks in Lebanese urban adults. *Environ Monit Assess*; 189(10): 517.
- 32) Ndaw S, Remy A, Jargot D, Robert A, 2016. Occupational exposure of cashiers to Bisphenol A via thermal paper: urinary biomonitoring study. *Int Arch Occup Environ Health*; 89(6): 935-46.
- 33) Nesan D., Sewell LC, Kurrasch DM, 2018. Opening the black box of endocrine disruption of brain development: lessons from the characterization of Bisphenol A. *Horm Behav*; 101: 50-8.
- 34) Pirard C, Sagot, Deville M, Dubois N, Charlier C, 2012. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population. *Environ Int*; 48: 78-83.
- 35) Porras SP, Heinälä M, Santonen T, 2014. Bisphenol A exposure via thermal paper receipts. *Toxicol Lett*; 230(3): 413-20.
- 36) Radwan M, Wiegolmas B, Dziewirska E, Radwan P, Kaluzny P, Klimowska A, Hanke W, Jurewicz J, 2018. Urinary bisphenol A levels and male fertility. *Am J Men's Health*; 12(6): 2144-51.
- 37) Repossi A, Farabegoli F, Gazzotti T, Zironi E, Pagliuca G, 2016. Bisphenol A in edible part of seafood. *Int J Food Safety*; 5:5666.
- 38) Robinson L, Miller R, 2015. The impact of bisphenol A and phthalates on allergy, asthma, and immune function: an review of latest findings. *Curr Environ health Rep*; 2(4): 379-87.
- 39) Ribeiro E, Ldeira C, Viegas S, 2017. Occupational exposure to bisphenol A (BPA): a reality that still needs to be unveiled. *Toxics*; 5,22.
- 40) Russo G, Barbato F, Grumetto L, 2017. Monitoring of bisphenol A and bisphenol S in thermal paper receipts from the Italian market and estimated transdermal human intake: a pilot study. *Sci Total Environ*; 599-600: 68-75.
- 41) Seachrist DD, Bonk KW, Ho SM, prins GS, Soto AM, Keri RA, 2016. A review of the carcinogenic potential of bisphenol A. *Reprod Toxicol*; 59: 167-82.

- 42) Sheng Z, Wang C, ren F, Liu Y, Zhu B, 2019. Molecular mechanism of endocrine-disruptive effects induced by Bisphenol A: the role of transmembrane G-protein estrogen receptor 1 and integrin α 5 β 3. *J Environ Sci (China)*; 75: 1-13.
- 43) Strakovsky RS, Schantz SL, 2018. Impact of bisphenol A (BPA) and phthalate exposures on epigenetic outcomes in the human placenta. *Environ Epigenet*; 4(3): dvv022.
- 44) Suuronen K, Bäck B, Aalto-Korte K, Pesonen M., Jungewelter S, Henriks-Eckerman ML, Mäkelä E, 2019. Skin exposure to epoxy chemicals in construction coating, assessed by observation, interviews, and measurement. *Contact Dermatitis*; 80(1): 18-25.
- 45) Teil MJ, Moreau-Guigon E, Blancard M, Alliot F, Gasperi J, Cladière M, Mandin C, Moukhtar S, Chevreuil M, 2016. Endocrine disrupting compounds in gaseous and particulate outdoor air phases according to environmental factors. *Chemosphere*; 146: 94,104.
- 46) Thayer KA, Taylor KW, Garantziotis S, Schurman SH, Kissling GE, Hunt D, Herbert B, Church R, Jankowich R, Churchwell MI, Scheri RC, Birnbaum LS, Bucher JR, 2016. Bisphenol A, bisphenol S, and 4-hydroxyphenyl – isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in urine and blood of cashiers. *Environ Health Perspect*; 124(4): 437-44.
- 47) Teeguarden JG, Hanson-Drury S, 2013. A systematic review of Bisphenol A “low-dose” studies in the context of human exposure: a case for establishing standards for reporting “low-dose” effects of chemicals. *Food Chem Toxicol*; 62: 935-48.
- 48) Tomza-Marciniak A, Stepkowska P, Kuba J, Pilarczyk B, 2018. Effect of bisphenol A on reproductive processes: a review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*; 38(1): 51-80.
- 49) Toner F, Allan G, Dimond SS, Waechter JM Jr, beyer D, 2018. In vitro percutaneous absorption and metabolism of Bisphenol A (BPA) through fresh human skin. *Toxicol in Vitro*; 47: 147-55.
- 50) Tse LA et al, 2017. Bisphenol A and other environmental risk factors for prostate cancer in Hong Kong. *Environ Int*; 107: 1-7.
- 51) Vom Saal FS, 2018. Flaws in design, execution and interpretation limit CLARITY BPA’s value for risk assessments of bisphenol A. *Basci Clin Pharmacol Toxicol*. (Epub ahead of print)
- 52) von Goetz N, Pirow R, Hart A, Bradley E, Pocas F, Arcella D, Lillegard ITL, Simoneau C, van Engelen J, Husoy T, Theobald A, Leclercq C, 2017. Including non-dietary sources into an exposure assessment of the European Food Safety Authority: the challenge of multi-sector chemicals such as Bisphenol A. *Regul Toxicol Pharmacol*; 85_70-8.
- 53) Zalko D, Aques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E, 2011. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. *Chemosphere*; 82(3): 424-30.
- 54) Zhang Q, Wu S, Liu L, Hou X, Jiang J, Wei X, hao W, 2019. Effects of bisphenol A on gap junctions in HaCaT cells as mediated by the estrogen receptor pathway. *J Appl Toxicol*; 39(2): 271-81.

Allegato V
Scheda tecnica Acido acrilico

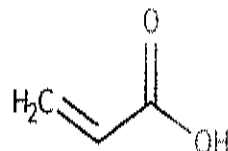
Nome della sostanza: **Acido Acrilico**

Numero EC: **201-177-9**

Numero CAS: **79-10-7**

Formula molecolare: **C₃H₄O₂**

Formula struttura:



Classificazione:

L'acido acrilico è una sostanza pericolosa in accordo con il regolamento CLP (EU 1272/2008). Causa gravi ustioni cutanee e danni agli occhi, è molto tossica per l'ambiente acquatico, è infiammabile sia in forma liquida che di vapore, è nocivo se ingerito, è nocivo a contatto con la pelle ed è nocivo se inalato, come riportato nella tabella seguente:

Classi di pericolo	Codici delle frasi di pericolo	Codici dei pittogrammi di pericolo	Limiti di concentrazione specifici	
Liquido Infiammabile cat.3	H226	GHS02 GHS09 GHS05 GHS07 Dgr	STOT SE 3; H335: C ≥ 1 %	Note D
Tossicità acuta cat. 4 *	H302			
Tossicità Acuta cat. 4*	H312			
Corrosivo per la pelle cat 1A	H314			
Tossicità Acuta cat. 4 *	H332			
Aquatica Acuta Cat 1	H400			

*

Informazioni sugli usi:

Questa sostanza è prodotta e/o importata in EU tra 1 000 000 - 10 000 000 tonnellate per anno.
Questa sostanza viene utilizzata dai consumatori, dagli operatori professionali (usi diffusi), nella formulazione o reimballaggio, nei siti industriali e nella produzione.

Uso per i consumatori

L'uso da parte dei consumatori per questa sostanza è possibile in quanto è utilizzata nei seguenti prodotti: inchiostri e toner, adesivi e sigillanti e prodotti di rivestimento. È probabile che si verifichi un altro rilascio nell'ambiente di questa sostanza da: uso interno e uso esterno in sistemi chiusi con rilascio minimo (ad esempio liquidi di raffreddamento in frigoriferi, riscaldatori elettrici a base di olio).

Usi diffusi da parte di lavoratori professionisti

Questa sostanza è utilizzata nei seguenti prodotti: inchiostri e toner, adesivi e sigillanti, prodotti di rivestimento, prodotti per il trattamento delle superfici non in metallo, prodotti chimici di laboratorio,

prodotti chimici di carta e coloranti, polimeri e prodotti per il lavaggio e la pulizia. Questa sostanza ha un uso industriale risultante nella produzione di un'altra sostanza (uso di prodotti intermedi). È, inoltre utilizzata nelle seguenti aree: stampa e riproduzione di supporti registrati e in ambito di ricerca e sviluppo scientifici.

È utilizzata per la fabbricazione di: prodotti in plastica.

È probabile che si verifichino altre emissioni nell'ambiente di questa sostanza da: uso interno (ad es. Liquido /detergenti per lavatrice, prodotti per la cura dell'auto, vernici e rivestimenti o adesivi, fragranze e deodoranti) e uso all'aperto che si traduce in inclusione in o su materiali (ad es. legante in vernici e rivestimenti o adesivi).

Formulazione o reimballaggio

Questa sostanza è utilizzata nei seguenti prodotti: polimeri, prodotti chimici di laboratorio, inchiostri e toner, prodotti di rivestimento e adesivi e sigillanti.

Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale: formulazione di miscele.

Utilizzo in siti industriali

È utilizzata per la produzione di polimeri, ha inoltre un uso industriale per la produzione di altre sostanze (uso di prodotti intermedi); è inoltre usata per la fabbricazione di prodotti chimici e di plastica. Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale: come fase intermedia nell'ulteriore produzione di un'altra sostanza (uso di prodotti intermedi) e durante la produzione di materiali termoplastici e come ausilio alla trasformazione.

Produzione

Il rilascio nell'ambiente di questa sostanza può avvenire per uso industriale: produzione della sostanza.

Individuazione del Valore limite di esposizione professionale

Un'analisi della valutazione condotta da ACGIH nel 2001 e dallo SCOEL nel 2013 ha evidenziato che il punto di partenza per la derivazione del valore OEL è, in entrambe le valutazioni, lo studio di tossicità sub-cronica in ratto (Miller et. al 1981). Si tratta di uno studio di inalatoria a 90 giorni conforme alle linee guida OCSE condotto su ratti e topi per 6 giorni alle seguenti concentrazioni di acido acrilico: 0, 15, 75 o 225 mg/m³ (0, 5, 25 o 75 ppm). In particolare, in questo studio si è osservata una riduzione del guadagno di peso corporeo medio nelle femmine esposte a 75 e 225 mg/m³ (25 e 75 ppm). Non sono state osservate differenze significative nei pesi degli organi, nei parametri di chimica clinica, analisi delle urine parametri o patologia grossolana che potrebbero essere chiaramente correlati all'esposizione. Una lieve degenerazione dell'epitelio olfattivo nasale è stata osservata nei ratti a 225 mg/m³ (75ppm), ma non sono stati osservati effetti a 15 o 75 mg/m³ (5 o 25 ppm). Nei topi c'era un chiaro aumento correlato all'esposizione nella degenerazione focale dell'epitelio olfattivo del naso, con lesioni rilevate in tutti gli animali esposti alla dose di 225 mg/m³(75 ppm). Le lesioni sono state descritte come molto leggere a 15 mg/m³ (5ppm, 1/10 maschi e 4/10 femmine). L'effetto tossico dell'acido acrilico è l'irritazione locale dell'epitelio olfattivo che ha portato alla definizione del NOAEL di 25 ppmnel ratto (Miller et al 1981), ma non nel topo (Lomax et al 1994). Nella raccomandazione SCOEL/SUM/128 (Giugno 2012) lo SCOEL conclude che poiché l'acido acrilico non deve essere metabolizzato per causare irritazione, le differenze interindividuali nelle soglie di irritazione sensoriale dovrebbero essere piccole e pertanto definisce un valore OEL pari a 10 ppm (25ppm/2,5).

Nella valutazione condotta da ACGIH, il valore di TLV-TWA proposto è 2 ppm.

Applicando i criteri definiti nella guida R8 di ECHA per derivare la dose di non effetto per esposizione inalatoria per effetti sistemici in seguito ad esposizione ripetuta si ottiene un OEL pari a $25/(2,5 \times 5) = 2$ ppm, che coincide con il valore definito da ACGIH.

Confronto con valori limite di esposizione professionale internazionali

Dal sito Gestis(<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>) sono stati raccolti i valori limite internazionali, dal confronto con i cui dati risulta che il valore di 2 ppm proposto da ACGIH è quello adottato da tutti i paesi ad eccezione di Germania, Svezia, Svizzera e Regno Unito.

Sostanza CAS	Paese	Valore limite 8 ore		Valore limite- breve termine (STEL)	
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Acido Acrilico 79-10-7		2	5,9		
	Australia	2	5,9		
	Belgio	2	6,0		
	Canada - Ontario	2			
	Canada - Québec	2	5,9		
	Danimarca	2	5,9	4	11,8
	Unione Europea	10	29	20 (1)	59 (1)
	Finlandia	2	6	15 (1)	45 (1)
	Francia	2	6	10	30
	Germania (AGS)	10	30	10 (1)	30 (1)
	Germania (DFG)	10	30	10	30
	Irlanda	2	6		
	Lituania		5		
	Nuova Zelanda	2	5,9		
	Repubblica Popolare Cinese		6		
	Polonia		20		50
	Romania	1,7	5	3,4 (1)	10 (1)
	Singapore	2	5,9		
	Corea del Sud	2	6		
	Spagna	2	6		
	Svezia	10	30	15 (1)	45 (1)
	Svizzera	10	30	10	30
	USA - NIOSH	2	6		
	Regno Unito	[10]	[30]	[20]	[60]

Note relative alla tabella

Unione Europea	Grassetto: Valori limite indicativi di esposizione occupazionale (1) valore limite Ceiling (periodo di riferimento: 1 minuto)
Finlandia	(1) 15 minuti valore medio

Germany (AGS)	(1) 15 minuti valore medio
Germany (DFG)	STV 15 minuti valore medio
Romania	(1) 15 minuti valore medio
Spagna	notazione cute
Svezia	(1) 15 minuti valore medio
Regno Unito	Il comitato consultivo britannico sulle sostanze tossiche ha espresso preoccupazione per il fatto che, per quanto riguarda gli OEL riportati tra parentesi, la salute potrebbe non essere adeguatamente protetta poiché esistono dubbi sul fatto che il limite fosse basato su basi solide. Questi OEL sono stati inclusi nell'elenco pubblicato nel Regno Unito del 2002 e nel supplemento del 2003, ma sono stati omessi dall'elenco del 2005 pubblicato.

Metodi di misura

Il metodo OSHA n. 28 (data di redazione 1981) consente la determinazione di acido acrilico in aria utilizzando un campionamento attivo su fiala XAD 8. Dopo desorbimento con una miscela acqua:metanolo (1:1) l'analisi viene eseguita in HPLC con rivelazione spettrofotometrica a 210 nm. Il limite di quantificazione è di 0,042 mg/m³ (0,014 ppm) per un campionamento di 24 litri di aria ad un flusso di 0,1 l/min (4 ore). Il metodo è idoneo per la valutazione del rispetto del TLV-TWA ACGIH di 2 ppm e del OEL (8 ore) SCOEL di 10 ppm.

Il metodo OSHA n. PV 2005 (parzialmente validato data di redazione 1996) consente la determinazione di acido acrilico e acido metacrilico in aria utilizzando un campionamento attivo su fiala Anasorb 708 (due fiale in serie). Dopo desorbimento con metanolo, l'analisi viene eseguita in HPLC con rivelazione spettrofotometrica a 210 nm. Il limite di quantificazione (LoQ) è di 0,00888 mg/m³ (0,00301 ppm) per un campionamento di 24 litri di aria ad un flusso di 0,1 l/min (4 ore). Il LoQ corrisponde quindi a 0,21 microgrammi assoluti su fiala. Il metodo è idoneo per la valutazione del rispetto del TLV-TWA ACGIH di 2 ppm e del OEL (8 ore) SCOEL di 10 ppm. In caso di un campionamento protratto per 15 minuti (volume campionato 1,5 litri) il LoQ sarebbe di 0,142 mg/m³ e in caso di campionamento di 1 minuto (volume campionato 0,1 litri) sarebbe di 2,1 mg/m³.

Nel caso di un tempo di mediazione di 1 minuto il campionamento con fiala è difficilmente applicabile ed è preferibile l'utilizzo di strumenti a lettura diretta ed istantanea. L'acido acrilico può essere determinato tramite PID (detector a fotoionizzazione) che rileva i composti organici volatili. In caso di presenza non associata ad altre sostanze è possibile definirne la concentrazione anche se lo strumento è tarato specificamente su altri composti (ad esempio isobutilene).

Conclusioni

Si è osservata una differenza tra i valori derivati da SCOEL (2013) e quelli previsti da ACGIH (2001). Tale differenza deriva dalla scelta dei fattori di correzione che vengono utilizzati per estrapolare il dato tossicologico all'esposizione umana. Infatti lo studio tossicologico utilizzato è il medesimo sia per ACGIH che per SCOEL. Applicando quindi i criteri previsti dalla guida R.8 ECHA (criteri oramai utilizzati dal Risk Assessment Committee-RAC nelle prossime valutazioni come richiesto dalla Commissione Europea ad ECHA) si raggiunge il valore di OEL di 2 ppm. Tale valore è quindi quello presente nella direttiva si ritiene come Ceiling.

Bibliografia

- 1) ACGIH, 2001. Acrylic Acid – Documentation. 1-4.
- 2) SCOEL/SUM/128, Acrylic Acid, June 2012
- 3) Lomax LG, Brown DW, Frederick CB (1994). Regional histopathology of the mouse nasal cavity following two weeks of exposure to acrylic acid for either 6 or 22 hours per day. Toxicologist 14:312.
- 4) Miller RR, Ayres JA, Jersey GC, McKenna MJ (1981). Inhalation toxicity of acrylic acid. FundamApplToxicol 1:271-277.
- 5) Guida R.8: ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, disponibile sul sito pubblico di ECHA.
- 6) Valori limite di esposizione internazionali disponibili sul sito Gestis al seguente link:
<https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index-2.jsp>

Allegato II
Valori limite di esposizione professionale
(recepimento Direttiva 2017/164/UE)

N. CE ⁽¹⁾	CAS ⁽²⁾	NOME DELL'AGENTE CHIMICO	VALORI LIMITE				NOTAZIONE ⁽³⁾
			8 ore ⁽⁴⁾		Breve Termine ⁽⁵⁾		
			mg/m ³ (6)	ppm (7)	mg/m ³ (6)	ppm (7)	
		Manganese e composti inorganici del manganese (espresso come manganese)	0,2 ⁽⁸⁾ 0,05 ⁽⁹⁾ 0,1 ⁽⁹⁾ 0,02 ⁽⁹⁾	—	—	—	—
200-240-8	55-63-0	Trinitrato di glicerolo	0,095	0,01	0,19	0,02	Cute
200-262-8	56-23-5	Tetracloruro di carbonio, tetraclorometano	6,4	1	32	5	Cute
200-521-5	61-82-5	Amitrolo	0,2	—	—	—	—
200-580-7	64-19-7	Acido acetico	25	10	50	20	—
200-821-6	74-90-8	Cianuro di idrogeno (espresso come cianuro)	1	0,9	5	4,5	Cute
200-838-9	75-09-2	Cloruro di metilene, Diclorometano	353 175	100 50	706 353	200 100	Cute
200-864-0	75-35-4	Cloruro di vinilidene, 1,1-Dicloroetilene	8	2	20	5	—
201-083-8	78-10-4	Ortosilicato di tetracile	44	5	—	—	—
201-177-9	79-10-7	Acido acrilico, Acido prop-2-enoico	29 5,9	10 2	59 ⁽¹⁰⁾ 11,8	20 ⁽¹⁰⁾ 4	Cute
201-188-9	79-24-3	Nitroetano	62	20	312	100	Cute
201-245-8	80-05-7	BisfenoloA, 4,4'-Isopropilidenedifenolo	2 ⁽⁸⁾	—	—	—	Cute
202-981-2	101-84-8	Difenil etero	7	1	14	2	—
203-234-3	104-76-7	2-etilesan-1-olo	5,4	1	—	—	—
203-400-5	106-46-7	1,4-Diclorobenzene, p-Diclorobenzene	12	2	60	10	Cute
203-453-4	107-02-8	Acroleina, Acrilaldeide, Prop-2-enale	0,05	0,02	0,12	0,05	—
203-481-7	107-31-3	Formiato di metile	125	50	250	100	Cute
203-788-6	110-65-6	But-2-in-1,4-diolo	0,5	—	—	—	—
204-825-9	127-18-4	Tetracloroetilene	138	20	275	40	Cute
205-500-4	141-78-6	Acetato di etile	734	200	1468	400	—
205-599-4	143-33-9	Cianuro di sodio (espresso come cianuro)	1	—	5	—	Cute
205-793-3	151-50-8	Cianuro di potassio (espresso come cianuro)	1	—	5	—	Cute
207-069-8	431-03-8	Diacetile, Butanedione	0,07	0,02	0,36	0,1	—
211-128-3	630-08-0	Monossido di carbonio	23	20	117	100	—
215-137-3	1305-62-0	Diidrossido di calcio	1 ⁽⁹⁾	—	4 ⁽⁹⁾	—	—
215-138-9	1305-78-8	Ossido di calcio	1 ⁽⁹⁾	—	4 ⁽⁹⁾	—	—
231-195-2	7446-09-5	Anidride solforosa	1,3	0,5	2,7	1	—
231-484-3	7580-67-8	Idruro di litio	—	—	0,02 ⁽⁸⁾	—	—
233-271-0	10102-43-9	Monossido di azoto	2,5	2	—	—	—
233-272-6	10102-44-0	Biossido di azoto	0,96	0,5	1,91	1	—
262-967-7	61788-32-7	Terfenilidrogenato	19	2	48	5	—

(1) N. CE: numero CE (Comunità Europea) ~ identificatore numerico delle sostanze all'interno dell'Unione Europea.

(2) CAS: Chemical Abstract Service Registry Number (Numero del registro del Chemical Abstract Service).

(3) La notazione che riporta il termine "Cute" per un valore limite di esposizione professionale, indica la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la Pelle.

(4) Misurato o calcolato in relazione ad un periodo di riferimento di otto ore, come media ponderata.

(5) Livello di esposizione a breve termine (STEL) Valore limite al di sopra del quale non si dovrebbe verificare l'esposizione e che si riferisce ad un periodo di 15 minuti, salvo indicazione contraria.

(6) mg/m³: milligrammi per metro cubo di aria a 20 °C e 101,3 kPa. La correzione del volume a condizioni normali non deve essere effettuata in caso di aerosol.

(7) ppm: parti per milione per volume di aria (ml/m³).

(8) Frazione inalabile

(9) Frazione respirabile

(10) Valore limite di esposizione a breve termine in relazione a un periodo di riferimento di 1 minuto.