

Valutazione del rischio e scheda di sicurezza alla base della procedura di registrazione

di **Pasquale Avino, Elisabetta Bemporad, Mario Mariani ed Elena Sturchio**

Dipartimento Installazioni Produttive ed Inseguimenti Antropici - ISPESL

ISPESL

Il 13 dicembre 2006 il Parlamento UE ha approvato definitivamente il regolamento REACH, la riforma della legislazione del settore della chimica, che entrerà in vigore dal 1° giugno 2007 in tutti gli Stati membri dell'UE.

Il regolamento, pubblicato sulla G.U.C.E. L del 30 dicembre 2006, n. 396, potrà diventare effettiva dal 1° giugno 2007 per essere a regime completo entro il 2018.

Il regolamento intende sottoporre a un regime di registrazione, di valutazione dei rischi e, in alcuni casi, di autorizzazione comunitaria, gran parte delle sostanze chimiche utilizzate nei mercati della Unione Europea a protezione della salute dei cittadini e dell'ambiente.

Fino al 1981 si contavano oltre 100.000 prodotti chimici i cui rischi ambientali e sanitari non erano stati valutati. Successivamente, sono stati introdotti sul mercato oltre 4.300 prodotti chimici assoggettati a test di valutazione piuttosto rigorosi. Si stima che attualmente vi siano almeno 30.000 prodotti commerciali di cui spesso si sa poco o nulla.

Osservatorio a cura dell'Ufficio Relazioni con il Pubblico

I principi caratterizzanti l'attuazione del regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio 18 dicembre 2006, n. 1907/2006, cosiddetto REACH, si possono riassumere come di seguito:

- la sua applicazione a tutte le sostanze prodotte, importate, usate come intermedi o introdotte nel mercato, sia in quanto tali, sia in preparati o in articoli in quantità superiori a 1 tonnellata/anno. Sono esentati:

- i rifiuti;
- i cibi;
- le sostanze radioattive;
- le sostanze soggette alla supervisione dei consumatori;
- gli intermedi non isolati.

Inoltre, gli Stati Membri possono escludere dall'applicazione del regolamento le sostanze utilizzate a scopo di difesa;

- i produttori e gli importatori di sostanze chimiche devono effettuare la registrazione raccogliendo una serie di informazioni su di esse ai fini di una gestione sicura. La documentazione e le informazioni richieste dalla **procedura di registrazione** sono indicate nell'art. 10, che fa riferimento agli allegati da VI a XI al regolamento stesso, e negli allegati I e XII, per quanto riguarda la relazione sulla sicurezza chimica. La registrazione è una garanzia per i consu-

matori e per l'ambiente e, al contempo, crea vantaggi per l'industria in quanto fornisce maggiore informazione e uniformità procedurale in tutta l'Europa;

- viene effettuata una **registrazione unica** con possibilità di **accesso ai dati** da parte di tutti i soggetti coinvolti, in modo che siano escluse inutili ripetizioni di prove sulla medesima sostanza e siano condivisi informazioni e costi. È prevista, inoltre, la creazione di un *forum* (SIEF), organo dell'Agenzia Europea dei Prodotti Chimici (ECHA), per lo scambio di informazioni sulle sostanze tra gli Stati membri;

- è previsto un flusso informativo sui pericoli e sui rischi delle sostanze e sulle modalità di una loro gestione sicura che coinvolge tutti i soggetti interessati, tramite schede di sicurezza, nelle quali dovranno essere inclusi anche gli scenari di esposizione;

- gli **utilizzatori finali** (consumatori) hanno parte attiva nel sistema REACH;

- la **valutazione delle sostanze** farà capo all'Agenzia ECHA e sarà di due tipi differenti:

- valutazione del *dossier* informativo:
 - a. controllo di conformità;
 - b. l'analisi delle proposte di sperimentazione presentate dall'industria al fine di evitare test sugli animali, ripetizione di test già ef-

fettuati e scarsa qualità degli stessi (l'Agenzia può invitare anche terze parti a presentare informazioni);

- valutazione dei rischi per la salute umana e l'ambiente in coordinamento con l'Autorità competente dello Stato membro. A tale fine l'ECHA elaborerà una guida per identificare le sostanze prioritarie da sottoporre a una ulteriore valutazione;

- è prevista la pubblicazione di una lista di sostanze che includa quelle:

- potenzialmente cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione, categoria 1 o 2 (CMR);
- persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT);
- molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB);
- tutte le sostanze identificabili sulla base di evidenze scientifiche, come probabili cause di seri effetti avversi sull'uomo o sull'ambiente quali, per esempio, gli interferenti endocrini.

Queste sostanze saranno soggette ad **autorizzazione**.

Sono da considerarsi prioritarie le sostanze di cui sopra il cui uso è fortemente dispersivo o che siano prodotte in grandi quantitativi. È necessario dimostrare che i rischi associati all'uso delle stesse siano adeguata-

mente controllati o che i benefici socio-economici del loro uso superino i rischi. Inoltre, si dovrà provare che queste sostanze saranno progressivamente sostituite da idonee sostanze o tecnologie alternative, sempre che queste siano economicamente e tecnicamente valide.

Se esistono prodotti alternativi, i richiedenti dovranno presentare un piano di sostituzione con altre meno nocive, mentre, se non esistono alternative, è richiesto un programma di ricerca e di sviluppo che abbia l'obiettivo di individuarle.

La Commissione ha facoltà di emendare o rifiutare ogni autorizzazione in fase di revisione se diventano disponibili validi sostituti. È previsto un periodo transitorio per la graduale messa fuori uso o autorizzazione di queste sostanze e le autorizzazioni saranno riviste periodicamente.

Gli utilizzatori finali potranno richiedere personalmente l'autorizzazione oppure utilizzare una sostanza autorizzata per l'uso specifico, attenendosi alle condizioni previste dall'autorizzazione e notificandolo all'ECHA.

Sono esentate le sostanze utilizzate in attività di ricerca e sviluppo, in prodotti fitosanitari, in biocidi, come carburanti o come combustibili in impianti di combustione per oli minerali o in sistemi chiusi, in alcuni casi quelle utilizzate per usi cosmetici o destinate al contatto con prodotti alimentari e quelle contenuti e in preparati al di sotto di certi limiti di concentrazione;

- il REACH ingloba, integrandole in un allegato consolidato, tutte le norme vigenti sulle **restrizioni** relative alla fabbricazione, all'immissione sul mercato e all'uso di alcune sostanze e preparati pericolosi e introduce una procedura per nuove restrizioni e modifiche di quelle già esistenti.

Quando il rischio per la salute umana o per l'ambiente non è adeguatamente controllato, in alcuni casi può essere prevista un'azione a livello comunitario. In tal caso, la Commissione invita l'ECHA a predisporre un apposito fascicolo; in altri casi può essere lo Stato membro a notificare all'ECHA l'intenzione di predisporre un fascicolo provvedendo allo stesso entro un anno.

Le restrizioni sono valutate, con parere del

Comitato per la Valutazione dei Rischi e dal Comitato per l'Analisi Socio-Economica, organi dell'ECHA, e inoltrate alla Commissione. Tutti gli usi non soggetti a restrizione sono consentiti, a meno che la sostanza non rientri in un sistema di autorizzazione;

- in definitiva **l'Agenzia europea ECHA** gestisce gli aspetti tecnici, scientifici e amministrativi del sistema REACH a livello comunitario, assicurando il funzionamento e la credibilità dello stesso presso tutti i soggetti interessati. Al suo interno vi è un Comitato degli Stati membri che ha il compito di comporre le potenziali divergenze di opinione sui progetti di decisione proposti dall'Agenzia o dagli Stati comunitari e sulle proposte d'identificazione di sostanze estremamente problematiche da assoggettare alla procedura di autorizzazione.

Vi è anche un Segretariato di sostegno e coordinamento dei Comitati e del SIEF (*forum* per lo scambio di informazioni). L'Agenzia avrà sede a Helsinki e sarà operativa entro il 1° giugno 2008. Entro questa data sarà emanato anche un regolamento sulle tariffe che essa applicherà per le diverse procedure, con la previsione di sconti per le PMI;

- un **inventario delle classificazioni e delle etichettature** aiuterà a promuovere l'accordo all'interno dell'industria sulla classificazione di una sostanza. Per alcune sostanze estremamente problematiche può intervenire la CE per un'ampia azione di armonizzazione da parte delle autorità. L'inventario sarà completo entro il 2010.

La Comunità europea sta predisponendo, inoltre, un Regolamento per implementare un Sistema Globalmente Armonizzato per la classificazione e l'etichettatura (GHS);

- le regole di **accesso alle informazioni** scaturiscono dal compromesso tra l'esigenza di rendere disponibile pubblicamente l'informazione e quella di proteggere alcune informazioni commerciali.

Gli obiettivi del regolamento

Il REACH intende conciliare la protezione dell'ambiente e della salute pubblica con la necessità di promuovere la competitività dell'industria europea, accordando, nel contempo, un'attenzione particolare alle

piccole e medie imprese e alla loro capacità innovativa.

Dall'analisi dei commenti da parte di vari enti, sia pubblici sia privati, emerge la necessità, in ambito nazionale, di dare seguito alla piena applicazione del REACH il quale, oltre a tutelare l'ambiente e la salute, protegge consumatori e lavoratori dell'industria chimica e di quella manifatturiera. Tra l'altro, il regolamento realizza una drastica semplificazione normativa, infatti, una quarantina di direttive vengono fuse in un unico regolamento immediatamente applicabile in tutti gli Stati membri. D'ora in poi è il produttore (o l'importatore) che deve documentare la possibilità di un uso sicuro delle sue sostanze, sia nei processi produttivi, sia nei prodotti di consumo.

Dal punto di vista operativo, la direttiva prevede che sia l'azienda ad ottemperare ai vari obblighi e, quindi, a raccogliere, elaborare e produrre tutte le informazioni possibili.

È prevista, da parte dell'Autorità Competente dello Stato membro, l'istituzione di un apposito Organismo nazionale che dialoghi con l'Agenzia europea e garantisca l'informazione agli utenti, l'assistenza alle imprese e la vigilanza e il controllo.

Inoltre, è prevista la formazione di diversi gruppi di lavoro e/o commissioni formate da esperti nominati dai vari Stati membri^[1].

La procedura di registrazione

La procedura di registrazione rappresenta un obbligo per i fabbricanti o gli importatori di sostanze (tal quali o componenti di preparati) **in quantità annua (Qs) ≥ 1 tonnellata**.

Risultano **esentate** dall'obbligo di registrazione le sostanze:

- regolamentate altrimenti come i medicinali;

- che presentano rischio limitato per proprietà intrinseche (per esempio, l'acqua, alcuni acidi grassi e gliceridi, la pasta di cellulosa, in tutto sono circa 70);

- per le quali la registrazione non è opportuna o necessaria (per esempio, agenti stabilizzanti, coloranti, plastificanti, sottoprodotti e idrati in alcuni casi, sostanze presenti in natura come minerali e *clinker* di

[1] *L'intera procedura è semplificata nel flow-chart scaricabile all'indirizzo http://ec.europa.eu/environment/chemicals/background/flowchart_reach.pdf.*

cemento se non chimicamente modificate, sostanze elementari per cui sono già noti rischi e pericoli);

- i polimeri (ma non i monomeri in alcune circostanze).

Ai fini della registrazione è necessario fare una distinzione tra:

- **sostanza soggetta a un regime transitorio (RT):**

- presente nell'inventario europeo delle sostanze esistenti a carattere commerciale ELNECS, oppure

- fabbricata almeno una volta negli ultimi 15 anni in un Paese CE, ma non immessa sul mercato dal fabbricante o dall'importatore (prova documentale), oppure
- immessa in precedenza sul mercato nella CE e notificata, ma non corrispondente alla definizione di polimero (prova documentale);

- **sostanza notificata** (possibilità di immetterla sul mercato ai sensi della direttiva 67/548/CE);

- **sostanze considerate già registrate:**

- attive e coformulanti da utilizzare esclusivamente per la produzione di fitosanitari e biocidi.

La documentazione necessaria

La **documentazione richiesta** per avviare la procedura di registrazione è la seguente:

- **dossier tecnico:**

- in caso di **Qs ≥ 1 t**, contiene le informazioni su:

- a. identità del produttore o dell'importatore;
- b. identità della sostanza:

1. denominazione o altra identificazione;
2. formula molecolare e strutturale e relative informazioni;

3. composizione (grado di purezza, costituenti, impurezze, additivi, dati spettrali, HPLC ecc.);

- a. procedura di fabbricazione, modalità d'uso e, quanto richiesto, categorie d'esposizione:

1. quantitativi dei fabbricati, degli utilizzati e/o degli importati annualmente;

2. breve descrizione del procedimento tecnologico;

3. tonnellaggio per usi propri;

4. forma e/o stato fisico di fornitura, concentrazione o intervallo e quantità nei preparati;

5. breve descrizione degli usi identificati;

6. quantitativi e composizione dei rifiuti da fabbricazione e uso;

7. usi sconsigliati;

- **per 1 t ≤ Qs < 10 t:**

- a. informazioni sull'esposizione:

1. principale categoria d'uso (industriale, professionale, al consumo);

2. specificazioni per l'uso industriale e professionale (sistema chiuso, dispersivo o non ecc.);

3. vie significative d'esposizione (umana e ambientale);

4. tipi di esposizione (accidentale, occasionale, continua ecc.);

- b. classificazione ed etichettatura:

1. classificazione del pericolo;

2. etichetta di pericolo;

3. eventuali limiti di concentrazione specifica;
- c. istruzioni sulla sicurezza d'uso (anche misure di gestione dei rischi):

1. nel caso sia prescritta la **scheda di sicurezza**:

- I. misure di pronto soccorso;

- II. misure antincendio;

- III. misure in caso di rilascio accidentale;

- IV. manipolazione e immagazzinamento;

- V. informazioni sul trasporto;

2. nel caso non sia prescritta la relazione sulla sicurezza chimica anche:

- I. controllo dell'esposizione/protezione individuale;

- II. stabilità e reattività;

- III. considerazioni sullo smaltimento;

- d. sommari degli studi effettuati, informazioni chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche (si veda il riquadro 1);

- e. per sostanze **non soggette a RT**, per quantità **1 t ≤ Qs < 10 t**, **sostanze soggette a RT**, per quantità **1 t ≤ Qs < 10 t**

- se potenziali cancerogeni, mutageni o tossici per la riproduzione, categoria 1 o 2 (CMR), oppure persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT), oppure molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB) – è necessaria una verifica da effettuare sulla base dei criteri riferiti a:

1. emivita in acqua di mare, in acqua dolce, con i rispettivi sedimenti, e nel suolo per la persistenza;

2. bioconcentrazione in specie acquatiche per la bioaccumulabilità;

3. NOEC (*No Observed Effect Concentration*) a lungo termine per gli organismi acquatici e alle proprietà CMR per la tossicità:

- I. informazioni sulle proprietà chimico-fisiche (stato fisico a 20 °C e pressione atmosferica, punto di fusione, punto di ebollizio-

ne, densità relativa, pressione di vapore, tensione superficiale, idrosolubilità, coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua, punto di infiammabilità, infiammabilità, proprietà esplosive, temperatura di autoinfiammabilità, proprietà comburenti, granulometria, con alcune eccezioni circostanziate come, per esempio, per le sostanze inorganiche);

- II. informazioni tossicologiche (irritazione degli occhi, sensibilizzazione cutanea, mutagenicità, tossicità acuta, con diverse fasi di valutazione variabili da 1 a 4 a seconda della proprietà in questione, quali la valutazione dei dati umani e animali disponibili, la valutazione della riserva acida o alcalina, studio *in vivo* - solo per sensibilizzazione cutanea, sperimentazione *in vitro*, via di esposizione);

- III. informazioni eco-tossicologiche (tossicità acquatica sugli invertebrati e sulle piante acquatiche e degradazione biotica e biologica per sostanze organiche, con alcune esclusioni motivate);

- in aggiunta a queste informazioni per sostanze **Qs ≥ 10 t**:

- a. ulteriori informazioni tossicologiche (di approfondimento rispetto quelle richieste per Qs < 10 t, per esempio, per tossicità cutanea e degli occhi, mutagenicità e tossicità acuta, anche con studio *in vivo* oppure tramite tipi di studio differenti se quelli prescritti ai punti precedenti hanno dato esito negativo, o ulteriori vie di esposizione e, infine, ulteriori proprietà, come la tossicità a dose ripetuta, la tossicità per la riproduzione e la tossicocinetica);

- b. ulteriori informazioni eco-tossicologiche (di approfondimento rispetto quelle richieste per Qs < 10 t, più quelle inerenti al destino e al comportamento nell'ambiente, sempre con le eccezioni opportune);

- in aggiunta a queste informazioni per sostanze **Qs ≥ 100 t**:

- a. ulteriori informazioni sulle proprietà chimico-fisiche (stabilità nei solventi organici e identità dei prodotti di degradazione pertinenti per le sostanze organiche, costante di dissociazione, in alcuni casi, e viscosità);

- b. ulteriori informazioni tossicologiche (di approfondimento in relazione a mutagenicità, tossicità a dose ripetuta, tossicità per la riproduzione);

- c. ulteriori informazioni eco-tossicologiche (di approfondimento in relazione a tossicità acquatica, degradazione, destino e comporta-

mento nell'ambiente e aggiunta di informazioni sugli effetti sugli organismi del suolo);
- in aggiunta a queste informazioni per sostanze **Qs ≥ 1.000 t**:

a. ulteriori informazioni tossicologiche (approfondimenti in relazione a mutagenicità, in alcuni casi, tossicità a dose ripetuta, ulteriori specifiche per la tossicità per la riproduzione e, inoltre, studi sulla cancerogenicità);
b. ulteriori informazioni eco-tossicologiche (di approfondimento).

Prima di realizzare nuovi test per determinare le proprietà, si deve procedere a:

- valutare tutti i dati disponibili;
- evitare sperimentazioni *in vivo* con sostanze corrosive a livelli di concentrazione/dose che comportino corrosività;
- prima di procedere alla sperimentazione, è opportuno consultare anche altri orientamenti sulle strategie di sperimentazione.

Per quanto riguarda il regime di sperimentazione richiesto esiste la possibilità di discostarsene, in base agli adattamenti indicati, in relazione a ciascuna proprietà da determinare, e riferiti alle seguenti possibilità:

- la sperimentazione non appare scientificamente necessaria perché sono sufficienti i dati esistenti e/o perché si possono applicare metodiche alternative di determinazione delle proprietà richieste;
- la sperimentazione è tecnicamente impossibile a causa delle proprietà della sostanza;
- gli scenari d'esposizione giustificano l'omissione di alcune sperimentazioni.

L'elaborazione del *dossier* tecnico consta, in definitiva, in quattro diverse fasi:

- **fase 1** - raccolta e condivisione delle informazioni esistenti:
 - review della letteratura esistente;
 - condivisione delle informazioni con altri *stakeholders*;
 - quanto altro disponibile, indipendentemente dalla prescrizione di una sperimentazione, quindi anche da fonti alternative:
 - a. metodo Q-SAR (relazioni quantitative struttura-attività) che consente di utilizzare le relazioni matematiche intercorrenti tra i descrittori delle strutture chimiche (descrittori molecolari), l'attività

biologica, le proprietà chimico-fisiche (QSPR) e altre proprietà sperimentali, per una serie di composti analoghi (caratterizzati dalla stessa struttura di base e sostituenti diversi) al fine di attribuire una differente attività biologica alla variazione di poche e ben definite proprietà chimico-fisiche. L'*European Chemicals Bureau* sta realizzando l'inventario dei modelli di previsione delle proprietà e un *software user-friendly* per la valutazione della tossicità;

b. metodo *read-across* (raggruppamento o metodo del nesso esistente) che, considerando le affinità strutturali come indicatori di proprietà simili o seguenti schemi regolari, consente di prevedere le peculiarità estendendo, per interpolazione, i dati relativi a una sostanza di riferimento appartenente allo stesso gruppo (sostanza *target*); vi sono numerosi siti internet che mettono a disposizione metodi computazionali per la selezione di analoghi; inoltre l'*European Chemicals Bureau* ha pubblicato una lista di *database* per il reperimento dei dati disponibili sulle sostanze^[2];

c. sperimentazione *in vivo* e *in vitro*;

d. studi epidemiologici;

- **fase 2** - determinazione delle informazioni necessarie che, effettuata sulla base del tonnellaggio, prende in considerazione le informazioni sull'esposizione, l'uso e le misure di gestione dei rischi;

- **fase 3** - identificazione delle informazioni mancanti:

- confronto tra le informazioni richieste e i dati disponibili;

- verifica di pertinenza e di qualità dei dati disponibili;

- **fase 4** - produzione di nuovi dati/proposte di una strategia di sperimentazione. Questa fase non è sempre necessaria, è in funzione del tonnellaggio ed è mirata a evitare, con il maggiore sforzo possibile, nuovi test sugli animali vertebrati. In definitiva, potrebbe non essere necessario fornire alcuna informazione, ma questa circostanza va adeguatamente giustificata. Inoltre, può essere giustificata anche la non divulgazione di informazioni commercialmente sensibili.

La sicurezza chimica

La **relazione sulla sicurezza chimica (CSR)** per **Qs ≥ 10 t**:

- prende in considerazione l'uso della sostanza in quanto tale (comprese impurezze principali e additivi) o in quanto componente di un preparato e di un articolo, come definito dagli usi identificati;
- nel caso dei preparati, deve essere effettuata solo se la concentrazione della sostanza nel preparato supera un certo valori di attenzione (valore minimo delle soglie definite dalle direttive 1999/45/CE e 67/548/CE e dagli Allegati XI e XIII allo stesso regolamento REACH);
- deve essere aggiornata periodicamente;
- comprende le **valutazione dei pericoli**, rispettivamente:

- per la salute umana, prendendo in considerazione il profilo tossicocinetico (assorbimento, metabolismo, distribuzione, eliminazione) e i seguenti effetti:

- a. effetti acuti (tossicità acuta, irritazione e corrosività);
- b. sensibilizzazione;
- c. tossicità a dose ripetuta;
- d. effetti CMR.

Si articola nelle seguenti fasi di cui le prime 3 riferite a ogni effetto per i quali siano disponibili i dati:

- a. **fase 1** - valutazione di informazioni non sull'uomo:

1. identificazione dei pericoli connessi con ogni effetto sulla base di tutte le informazioni disponibili non sull'uomo;

2. determinazione della relazione quantitativa sulla dose (concentrazione)/risposta (effetto), per esempio, DL50 (dose letale media - dose che determina la morte del 50% degli animali testati), NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*), o se non è possibile un'analisi semi-quantitativa o qualitativa;

- b. **fase 2** - valutazione di informazioni sull'uomo;

- c. **fase 3** - classificazione ed etichettatura in base ai criteri della direttiva 67/548/CE;

- d. **fase 4** - determinazione di uno o di più DNEL (livello derivato senza effetto) integrando i risultati delle altre fasi e utilizzando

[2] La lista di database per il reperimento dei dati disponibili sulle sostanze è disponibile all'indirizzo http://ecb.jrc.it/QSAR/information_sources/information_databases.php.

lo/gli studio/i più preoccupanti, in funzione della/e via/e, della durata e della frequenza di esposizione;

- fisico-chimici, determina la classificazione e l'etichettatura di una sostanza valutando gli effetti potenziali per la salute umana delle seguenti proprietà:

a. esplosività;

b. infiammabilità;

c. potere ossidante;

- per l'ambiente, è articolata nelle 3 seguenti fasi:

a. **fase 1** - valutazione delle informazioni:

1. identificazione dei pericoli;

2. determinazione della relazione quantitativa dose (concentrazione)/risposta (effetto), per esempio, CL50 (concentrazione letale mediana), NOEC (*No Adverse Effect Concentration - endpoint* corrispondente alla CL50 per esposizione cronica);

b. **fase 2** - classificazione ed etichettatura;

c. **fase 3** - determinazione della PNEC, ovvero della concentrazione prevedibile priva di effetti nocivi per l'ambiente, applicando un fattore di valutazione appropriato ai valori degli effetti, che esprima la differenza tra i valori degli effetti derivati, per un numero limitato di specie, da *test* di laboratorio e la PNEC per il settore ambientale.

Implica, inoltre, l'esame degli effetti potenziali sull'ambiente che possono prodursi:

a. nel comparto acquatico (sedimenti inclusi);

b. nel comparto terrestre;

c. in atmosfera;

d. per accumulazione nella catena alimentare;

e. sull'attività microbiologica dei sistemi di trattamento delle acque reflue.

Utilizza gli studi più preoccupanti e, nel caso risulti l'inesistenza di pericoli, procede a una

valutazione complessiva della validità degli studi;

- di persistenza, di bioaccumulabilità e di tossicità (PBT) e di molta persistenza e molta bioaccumulabilità (vPvB); per sostanze di questo tipo non è possibile prendere in considerazione tutti gli effetti a lungo termine e stimare l'esposizione con sufficiente affidabilità e, quindi, deve essere effettuata una valutazione separata distinta in 2 fasi:

a. **fase 1** - confronto con i criteri PBT e vPvB (Allegato XIII al regolamento);

b. **fase 2** - caratterizzazione delle emissioni;

1. valutazione dell'esposizione (a eccezione dei rischi correlati all'uso in materiali a contatto con prodotti alimentari e in prodotti cosmetici in quanto disciplinati in altre direttive):

I. creazione di scenari d'esposizione o, se del caso, di pertinenti categorie d'uso e d'esposizione (condizioni operative, misure di gestione dei rischi, misure di gestione dei rifiuti);

II. stima dell'esposizione per ogni scenario per tutto il ciclo di vita del prodotto e per tutte le categorie umane (lavoratori, consumatori, persone esposte indirettamente attraverso l'ambiente), a eccezione dei rischi correlati all'uso in materiali a contatto con prodotti alimentari e in prodotti cosmetici in quanto disciplinati in altre direttive;

2. caratterizzazione dei rischi anch'essa per ogni scenario e per tutte le categorie umane:

I. confronto tra l'esposizione di ogni popolazione umana di cui è noto che è probabile che sia esposta e i DNEL appropriati;

II. confronto delle concentrazioni ambientali previste in ogni settore ambientale e la PNEC;

III. valutazione della probabilità e della gravità di un evento che si produca a causa delle

proprietà fisico-chimiche della sostanza;

IV. criterio di verifica dell'adeguatezza del controllo nell'intero ciclo di vita della sostanza risultante dalla fabbricazione o dagli usi identificati:

● i livelli d'esposizione stimati non superano il DNEL o la PNEC;

● la probabilità e la gravità di un evento che si produca a causa delle proprietà fisico-chimiche della sostanza sono trascurabili;

● V. per gli effetti sulle persone e i settori ambientali per i quali non è stato possibile determinare un DNEL o una PNEC, valutazione qualitativa della probabilità che gli effetti siano evitati nella definizione dello scenario d'esposizione;

● è prevista la possibilità di considerare come un gruppo o una "categoria" le sostanze le cui proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed eco-tossicologiche siano simili o seguano uno schema regolare, data la loro affinità strutturale, e di utilizzare la valutazione della sicurezza chimica effettuata per un'altra sostanza o un altro gruppo o "categoria" di sostanze, sempre che si giustifichi che questa valutazione sia sufficiente per valutare e documentare che i rischi legati a un'altra sostanza, a un gruppo o a una "categoria" di sostanze siano adeguatamente controllati;

● devono essere valutati, caso per caso, i rischi associati a effetti particolari, come riduzione dello strato d'ozono, potenziale di creazione di ozono fotochimico, forte odore e degradazione, per i quali le procedure definite non possono essere applicate;

● è prevista la possibilità di utilizzare una metodologia alternativa quando quella definita non risulta appropriata. ●

RIQUADRO 1

Le prospettive offerte dalla tossicogenomica per la determinazione delle proprietà tossicologiche ed eco-tossicologiche

Lo scopo della tossicologia è la caratterizzazione della risposta di un organismo ad un tossico e la determinazione del meccanismo responsabile dell'effetto sfavorevole osservato. In tal senso, i metodi tradizionali di cui si avvale prevedono l'allestimento di *test* di tossicità in modelli animali suscettibili o *test in vitro*. In queste ultime tipologie di *indagine* è possibile, attraverso l'analisi di diversi parametri cellulari, testare gli effetti di una sostanza chimica valutandone sia la tossicità, con la capacità replicativa (citotossicità) e il ritmo proliferativo (*test* di proliferazione), sia il potenziale trasformante, con l'inibizione da contatto nella crescita cellulare

(*test di trasformazione*) e la capacità di formare colonie in terreno semisolido (*test di crescita in soft agar*). Tuttavia, emerge la necessità, a causa della diminuzione dei livelli di esposizione e la crescente complessità delle miscele di inquinanti che caratterizzano molti ambienti lavorativi (similmente a quanto avviene per l'aria urbana), di sviluppare batterie di *test* non a scopo diagnostico ma che permettano quello che è stato definito il "monitoraggio degli effetti biologici".

Quest'ultimo consiste nella valutazione di modificazioni biochimiche o funzionali, associate a particolari condizioni espositive, ed è uno strumento complementare per una corretta stima del rischio, soprattutto nei casi in cui non siano note (o non esistano) relazioni dose-effetto e dose-risposta. In questi contesti, il solo uso degli indicatori di esposizione o di dose (monitoraggio ambientale o biologico) risulta insufficiente per la stima di effetti a lungo termine, che possono essere, invece, almeno sospettati caratterizzando le condizioni che precedono la malattia conclamata.

Da qui l'importanza di affiancare ai *test* tradizionali nuove metodologie analitiche, in particolare le **tecniche di tossicogenomica**, che permettono di identificare, in anticipo e con una maggiore sensibilità, le alterazioni legate all'esposizione a una sostanza tossica e forniscono indicazioni sul meccanismo molecolare di azione.

L'applicazione di queste tecniche consente di comprendere meglio il meccanismo d'azione dei tossici, di predire, quindi, in base al profilo di espressione genica, il possibile comportamento tossico di una nuova sostanza.

Queste nuove tecnologie, basate sull'acquisizione e sulla gestione di migliaia di informazioni in un unico esperimento, attraverso l'analisi simultanea di numerose vie e meccanismi molecolari senza precise ipotesi di partenza, seguono un approccio metodologicamente antitetico a quello sperimentale classico, basato sulla verifica di una o di poche ipotesi specifiche formulate preliminarmente. Questo può comportare aspetti rilevanti quali:

- una rivoluzione metodologica nella sperimentazione caratterizzata dalla identificazione di eventi associati con una patologia umana, non solo a livello di organo o sistema, ma piuttosto a livello di macro/micro-molecole, differentemente alterate nelle diverse fasi delle singole condizioni morbose;
- una maggiore affidabilità dei dati, una rapidità dei *test* e una riduzione dei costi, in funzione di una minore applicazione di protocolli sperimentali *in vivo* a favore di una sperimentazione più peculiare e mirata *in vitro*, in quanto i *test* vengono effettuati direttamente su materiale biologico umano^[1];
- **la valorizzazione di una tecnologia europea già sviluppata da** alcune imprese in Germania e in Francia le quali hanno applicato la tossicogenomica in anticipo rispetto a ricerche americane e giapponesi che, anche se per prime hanno sviluppato questa metodologia, hanno esplorato strade più costose;
- **la possibile conciliazione dei problemi etici** sollevati da REACH nell'uso di sperimentazione su animali.
- La tossicogenomica combina la trascrittomico, la proteomica e la metabonomica con le informazioni ottenute dagli studi tossicologici convenzionali, al fine di stabilire il rapporto di causa-effetto tra geni e *stress* ambientali nell'induzione dell'effetto tossico.

Attraverso questa tecnica è possibile testare i profili globali di espressione genica senza limitazione ad un singolo *end-point*, analizzare fenomeni biologici complessi e avere un approccio funzionale e innovativo che consente di aumentare i campi di indagine e il numero di informazioni ottenibili.

Il principale elemento di perplessità su questo approccio, cosiddetto "omico" è che, se da un lato esso offre la possibilità di raccogliere in un solo esperimento un'enorme mole di informazioni, queste non sono inevitabilmente associate a un arricchimento in termini di conoscenza. L'espressione genica successiva all'esposizione a una o più sostanze esogene può essere, infatti, la conseguenza dell'attivazione di meccanismi tossicologici associati all'esposizione stessa, oppure può riflettere semplicemente una fisiologica risposta cellulare di adattamento, pertanto l'informazione che origina dalle tecnologie omiche è potenzialmente fuorviante.

Tuttavia, viste le enormi potenzialità della tossicogenomica, ci si aspetta che possa essere di aiuto nell'estrapolazione dei dati ottenuti, dall'animale all'uomo, consentendo una migliore valutazione del rischio.

L'analisi dei profili che saggia le correlazioni statistiche tra geni, la cui espressione aumenta o si riduce nella condizione in studio, indipendentemente dalla effettiva conoscenza delle funzioni geniche e dei meccanismi alla base delle differenze osservate, è basata su profonde conoscenze di tipo statistico-matematico applicate alla bioinformatica^[2]. L'analisi funzionale limita, invece, l'analisi a geni la cui funzione è nota e cerca di interpretare i meccanismi fisiopatologici alla base delle differenze osservate, con il fine di identificare e chiarire i meccanismi molecolari d'azione, per esempio, degli xenobiotici, e di caratterizzarne parallelamente le tracce molecolari specifiche, utilizzabili per lo sviluppo di nuovi indicatori biologici^[3]. Questo campo di ricerca è ancora lontano dall'offrire una risposta chiara e definitiva sui meccanismi alla base degli effetti tossici. Questo è in parte legato alla difficoltà di integrare l'enorme quantità di informazioni che vengono generate dall'applicazione di queste tecniche e dalle lacune nella conoscenza sui meccanismi alla base di molte patologie e sulla funzione di molti geni e sulla funzione di molti geni umani.

[1] M.T. Hartung. Animal testing: more than a cosmetic change. *Nature* 2005; 438:7065, 144-148.

[2] Feldman A.L., Espina V., Petricoin E.F., 3rd, et al. Use of proteomic patterns to screen for gastrointestinal malignancies. *Surgery* 2004; 135(3): 243-247.

[3] Waters M.D., Selkirk J.K., Olden K. The impact of new technologies on human population studies. *Mutat Res.* 2003 Nov; 544(2-3): 349-60.

I LIBRI DI AMBIENTE&SICUREZZA

EMISSION TRADING E PIANO ASSEGNAZIONE QUOTE

D. Verdesca, R. Basosi

NOVITÀ

Il volume struttura in modo organico i diversi aspetti della nuova disciplina, dal Protocollo di Kyoto ai piani di allocazione delle quote di emissione, dagli aspetti tecnici e chimico-fisici dell'effetto serra e dei gas climalteranti fino al recentissimo D.Lgs. n. 216/2006, che ha attuato le direttive 2003/87/CE e 2004/101/CE, con riferimento alle dinamiche di progetto.

Concludono il volume una serie di riflessioni propositive sulle possibili politiche di gestione e attuazione del Protocollo di Kyoto e del PNA, sia dal punto di vista della singola impresa che di quello delle istituzioni nazionali e regionali. Il CD-Rom contiene le principali disposizioni legislative nazionali e comunitarie.

Pagg. 360 + CD-Rom – € 40,00

Per ulteriori informazioni: tel. 02.4587010

Il Sole
24 ORE

Disponibile anche nelle migliori librerie

SHOPPING24 Disponibile anche sul sito www.shopping24.it