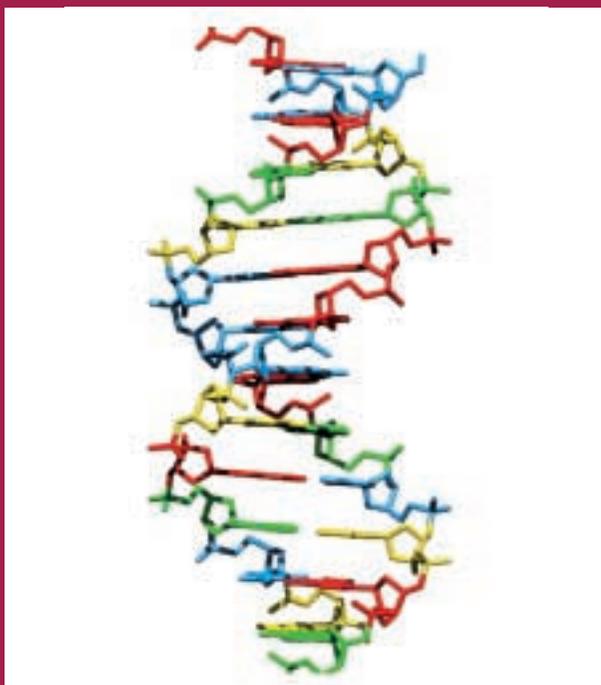


INAIL

SOVRINTENDENZA MEDICA GENERALE

GLI AGENTI CHIMICI MUTAGENI

Opuscolo per il medico competente



INAIL

SOVRINTENDENZA MEDICA GENERALE

GLI AGENTI CHIMICI MUTAGENI

Opuscolo per il medico competente

A cura di:

Adriano OSSICINI

Luciano BINDI

Maria Cristina CASALE

SOVRINTENDENZA MEDICA GENERALE - SETTORE PREVENZIONE

Loredana QUARANTA

DIREZIONE CENTRALE PREVENZIONE

Alfonso GELORMINI

Alessandra COLOMBO

Daniela TOLENTINO

POLIMERI EUROPA S.P.A

ISBN-13: 978-88-7484-061-6
ISBN-10: 88-7484-061-6

Stampato dalla Tipolitografia INAIL nel mese di gennaio 2005

PRESENTAZIONE

La conoscenza dei meccanismi con cui avvengono le mutazioni nel processo di riproduzione cellulare ha rappresentato senza dubbio un importante passo avanti nella comprensione della insorgenza delle patologie tumorali.

Non minore importanza rivestono gli agenti che inducono mutazioni nella cellula umana. In particolare, mentre gli agenti fisici e biologici risultano essere sufficientemente noti e numericamente definiti, l'azione esercitata da sostanze e composti chimici non solo non è sufficientemente nota, ma i progressi della chimica e l'utilizzazione dei più svariati prodotti negli ambienti di vita e nelle attività produttive pongono ogni giorno nuovi e maggiori problemi per la conoscenza dell'impatto che dette sostanze hanno sull'organismo umano.

Recenti decreti legislativi (n. 66/2000 e 25/2002) hanno affrontato in maniera più incisiva il problema della prevenzione anche in quelle realtà lavorative che, pur non producendo sostanze chimiche o non utilizzandole nel processo produttivo, comportano la sola presenza di agenti chimici nel posto di lavoro.

Ulteriore frontiera è rappresentata dall'azione esercitata sull'organismo da più sostanze, ancorché non aggregate in composti, ma utilizzate in vario modo in alcune attività lavorative.

La Monografia che presento, alla quale hanno collaborato il responsabile del Dipartimento di Medicina ed Igiene industriale della "Polimeri Europa S.p.A." con il suo gruppo di lavoro e lo specialista chimico della Direzione Centrale Prevenzione del nostro Istituto, contribuisce a dare un apporto di conoscenze a tutti coloro che, a vario titolo, hanno un ruolo nella prevenzione negli ambienti di lavoro e ai medici competenti in primo luogo.

Il lavoro è pregevole sotto il profilo della completezza, della semplicità e della comprensione di una materia di per sé non facile e poco nota.

Si inserisce nella collana della pubblicazioni della Sovrintendenza Medica Generale come una delle opere più prestigiose.

Giuseppe Cimaglia

INDICE

PRESENTAZIONE

CENNI SULLA GENETICA UMANA	1
PROCESSI DI MUTAGENESI	7
PATOLOGIA DA AGENTI MUTAGENI	12
AGENTI MUTAGENI: COME RICONOSCERLI	19
ASPETTI GENERALI DELLA PREVENZIONE	41
NORMATIVA DI RIFERIMENTO	49

APPENDICE

CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE E FEMMINILE	82
---	----

CENNI SULLA GENETICA UMANA

Da una semplice osservazione risulta evidente che esiste una grande variabilità tra individui, per il colore degli occhi, la statura, il colore dei capelli, pur tutti appartenenti alla specie *Homo sapiens*. Le differenze tra individui sono la conseguenza di differenze nelle sequenze di DNA che costituiscono i loro **geni**. La struttura, la funzione e lo sviluppo di una cellula e di un organismo dipende dalla sequenza del DNA contenuto nei geni.

Cos'è una cellula?

La cellula viene definita come un organismo elementare e come l'unità fondamentale più piccola di un organismo pluricellulare vivente. Ogni singola cellula di un organismo pluricellulare, seppur così piccola e non visibile ad occhio nudo, è in grado di esprimere tutte le proprietà vitali dell'organismo stesso (Fig. 1). Queste proprietà comprendono la capacità di assumere ed utilizzare i nutrienti, accrescersi, eliminare le scorie, muoversi nell'ambiente, produrre modificazioni ed infine riprodursi.

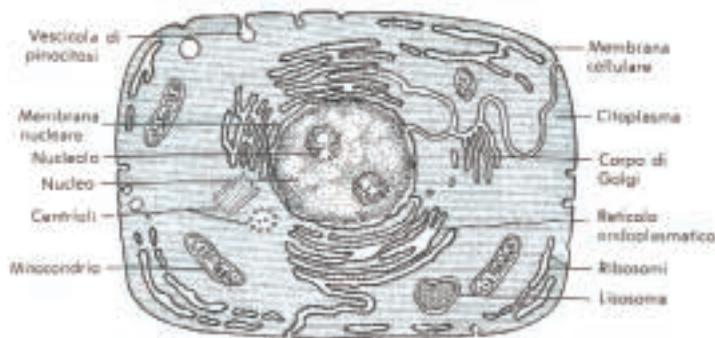


Figura 10 - Cellula eucariote

Sia gli organismi cellulari più semplici, costituiti da un'unica cellula (es. i batteri) chiamati **procarioti**, che quelli più complessi, chiamati **eucarioti**, presentano al loro interno il **genoma**.

Il genoma è l'intero patrimonio genetico di un organismo vivente. Si può paragonare ad un'enorme libretto di istruzioni in cui sono contenute le informazioni che regolano lo sviluppo e il funzionamento dell'organismo.

Le istruzioni contenute nel genoma sono simili ad una ricetta. Come in una ricetta, il risultato finale, cioè l'insieme delle caratteristiche dell'individuo, non è determinato a priori e in modo preciso, ma dipende dall'interazione fra gli ingredienti (i geni) e il modo in cui vengono cucinati (cioè dall'ambiente).

Il **genoma** è ereditato, si tramanda cioè da generazione a generazione.

Durante i primi anni del 1900 le analisi chimiche rivelarono che il nucleo delle cellule conteneva un costituente molecolare caratteristico, il **DNA**.

Il DNA (abbreviazione di DeoxyriboNucleic Acid, acido deossiribonucleico) (Fig.2) è la sostanza che costituisce il patrimonio genetico. È formato da due filamenti disposti a spirale a formare una doppia elica. Ciascun filamento è formato dalla successione di 4 diversi elementi chiamati basi nucleotidiche: Adenina, Guanina, Citosina, Timina (abbreviate A, G, C e T).

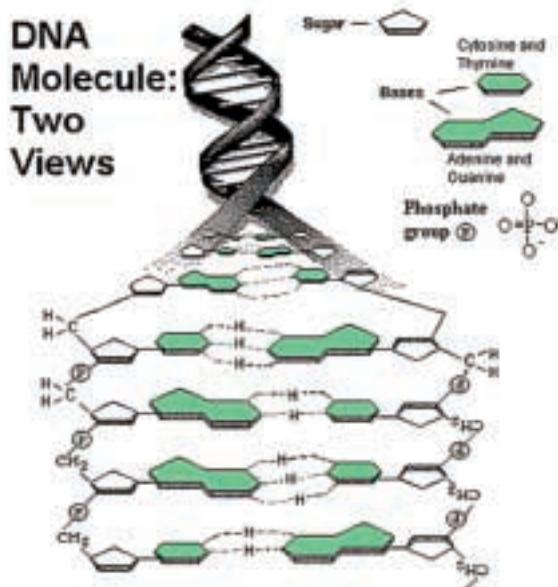


Figura 2 - Rappresentazione schematica della struttura del DNA

Queste quattro basi sono le lettere che formano l'alfabeto della vita.

Così come tutte le frasi scritte in questa pagina sono formate dalla successione di sole 26 lettere dell'alfabeto, il nostro patrimonio genetico è formato dalla successione delle quattro lettere A, G, C e T. Nel genoma umano queste quattro lettere si succedono per ben 3,2 miliardi di volte.

Il DNA ha la capacità di fungere da stampo per replicare se stesso: ognuno dei filamenti della doppia elica infatti è complementare all'altro, come una foto e il proprio negativo. Quando una cellula si duplica, i due filamenti della doppia elica si separano e ognuno fa da stampo per la sintesi di un filamento complementare. Alla fine del processo, avremo così due molecole di DNA, identiche fra loro. Tutte le cellule di uno stesso individuo contengono lo stesso DNA.

Fu nel 1953 che Watson e Crick proposero un modello, ancora oggi valido, per la struttura chimica e fisica della molecola di DNA.

Con tutto il DNA presente nel nostro organismo si potrebbe coprire 1200 volte la distanza fra la Terra e il Sole.

Se il DNA si potesse srotolare, ogni cellula ne conterrebbe più di un metro, ma allo stesso tempo la doppia elica è così sottile ed avvolta su se stessa da occupare un volu-

L'insieme completo di tutti i cromosomi di una cellula viene definito **cariotipo**.

Qual è il cariotipo normale di un individuo?

Ognuno di noi possiede 46 cromosomi (Fig. 4), di cui:

- 2 cromosomi sessuali: il cromosoma X e il cromosoma Y. Le femmine possiedono 2 copie del cromosoma X (XX), i maschi possiedono 1 cromosoma X e 1 cromosoma Y (XY).
- 44 cromosomi “non sessuali” (autosomi) uguali 2 a 2. In altre parole, 22 coppie di autosomi.

Come si distinguono i cromosomi?

E' possibile distinguere i cromosomi in base alla loro dimensione ed alla loro forma. Inoltre, con specifiche colorazioni è anche possibile evidenziare delle bande trasversali all'interno di ogni cromosoma, che identificano precise regioni.

I cromosomi sono numerati progressivamente in base alle loro dimensioni: il cromosoma 1 è il più grande di tutti mentre il cromosoma 22 è il più piccolo.

I componenti di ciascuna coppia cromosomica sono detti **cromosomi omologhi**; ciascun componente della coppia è detto omologo.

La costituzione cromosomica dell'uomo è detta **diploide**, ci sono cioè 22 coppie di cromosomi somatici (**autosomi**) e una coppia di cromosomi sessuali (XX nella femmina e XY nel maschio).



Figura 4 - Cromosomi umani.

I cromosomi omologhi sono generalmente identici per quanto riguarda la disposizione di geni e la struttura visibile.

I cromosomi di coppie diverse vengono chiamati non omologhi. Un individuo diploide viene generato in seguito alla fusione di due gameti, uno di origine paterna e l'altro di origine materna.

Ciascun gamete possiede solo una serie di cromosomi, ed è definito **aploide** (Fig. 5)

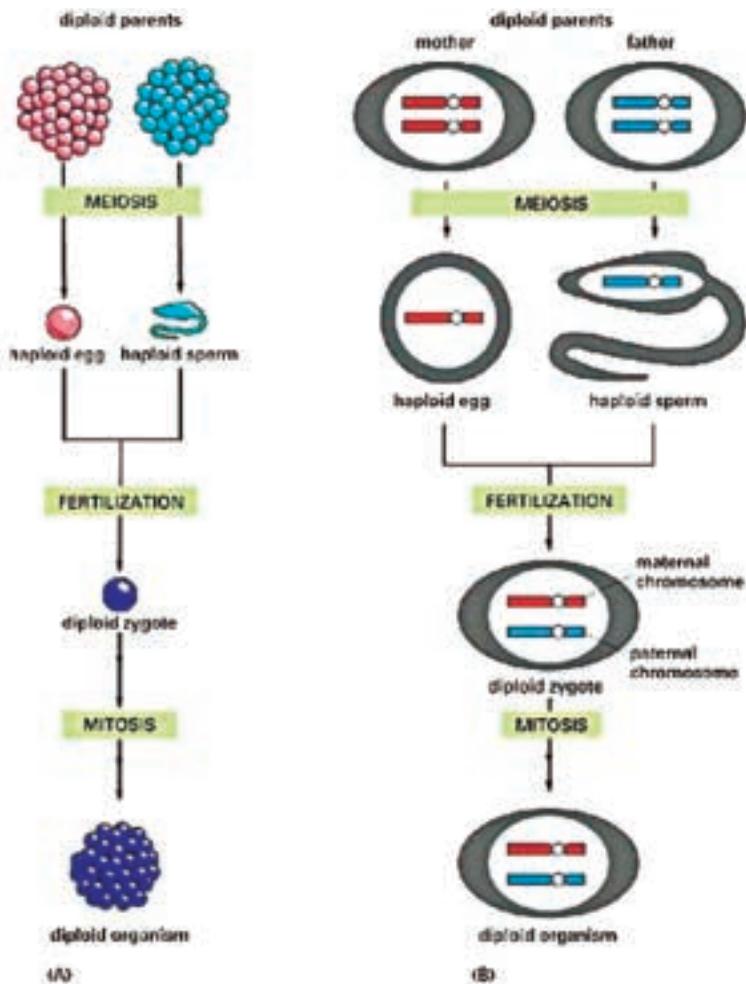


Figura 5 - Rappresentazione schematica della formazione dello zigote.

La fusione dei due gameti aploidi da cui si origina poi una singola cellula diploide, lo **zigote**, viene chiamata **riproduzione sessuale**. Il significato biologico principale della riproduzione sessuale è la **ricombinazione genetica** cioè la formazione di combinazioni genetiche differenti da quelle dei genitori.

La ricombinazione genetica avviene durante un processo, la **meiosi**. Meiosi è il termine utilizzato per indicare le due divisioni in successione di un nucleo diploide, durante le quali le coppie di cromosomi vengono separate dando origine alle cellule sessuali (gameti) aploidi. I cromosomi omologhi si replicano, quindi si appaiano e subiscono due divisioni. L'evento più importante di questo processo è il **crossing-over**, il processo di scambio di materiale genetico tra un cromosoma ed il suo omologo (Fig. 6).

Durante il crossing-over non si ha né perdita né acquisizione di materiale genetico poiché avvengono scambi reciproci.

Il cromosoma che esce dalla meiosi con una combinazione di geni differente rispetto alla combinazione di partenza viene detto **cromosoma ricombinante**.

Un nuovo organismo si sviluppa poi dallo zigote in seguito a **divisioni mitotiche**.

La mitosi è, come la meiosi, un processo di divisione cellulare. Il risultato finale sono due nuclei figli che contengono assetti cromosomici geneticamente identici tra loro e identici a quelli delle cellule da cui si sono originati.

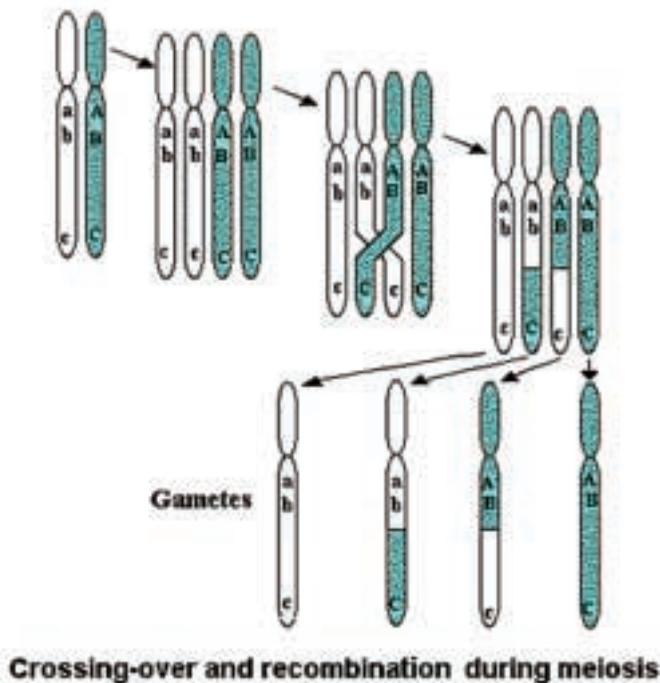


Figura. 6 - Schematizzazione del fenomeno del crossing-over

PROCESSO DI MUTAGENESI

Attraverso il fenomeno di ricombinazione genetica, durante il processo di meiosi (crossing over), avviene un cambiamento “identificabile” nel materiale genetico. Ma esiste anche un altro fenomeno, la **mutazione**, attraverso il quale si possono verificare variazioni all’interno del materiale genetico.

Mutazioni che avvengono naturalmente vengono definite **mutazioni endogene**, mentre mutazioni indotte da agenti esterni vengono definite **esogene**.

Le mutazioni endogene possono risultare da un certo numero di eventi che includono:

- errori nella replicazione del DNA;
- cambiamenti chimici spontanei nel DNA.

Le mutazioni esogene sono quelle indotte da un **agente mutageno**:

- chimico;
- fisico;
- biologico.

Generalmente le mutazioni sono dannose, solo una piccola percentuale può risultare vantaggiosa per un organismo.

Se una cellula mutata dà origine solo a cellule somatiche (non sessuali) verrà prodotta un’area o un settore mutato ma queste nuove caratteristiche non verranno trasmesse alle generazioni successive. Questo tipo di mutazione è chiamata **mutazione somatica**. Se, al contrario, la mutazione avviene nella linea germinale (su cellule sessuali) di organismi che si riproducono sessualmente, cioè sui gameti, la mutazione sarà trasmessa alla generazione successiva dando origine ad un individuo mutato sia nelle sue cellule somatiche sia nella linea germinale. Queste mutazioni vengono chiamate **mutazioni della linea germinale**.

Le mutazioni possono avvenire a livello del cromosoma e vengono chiamate **aberrazioni cromosomiche** o a livello del gene, in tal caso vengono definite mutazioni **geniche** e possono essere dovute a qualsiasi alterazione nella sequenza del DNA del gene.

Aberrazioni cromosomiche

Le cellule di uno stesso organismo hanno lo stesso numero cromosomico, con l’eccezione dei gameti, i quali hanno la metà del numero dei cromosomi delle cellule somatiche. Inoltre, l’organizzazione e il numero dei geni sui cromosomi di un organismo sono gli stessi in tutte le cellule.

Esistono due tipi di aberrazioni cromosomiche, quelle che provocano variazioni della **struttura** del cromosoma e quelle che provocano variazioni del **numero** dei cromosomi.

1.1 Variazioni della struttura:

- **Delezioni**: comportano un cambiamento nella quantità di materiale genetico di un cromosoma e provocano, come conseguenza, la perdita di un tratto di materiale genetico e della relativa informazione in esso contenuta. Il seg-

mento deleto può essere localizzato in un punto qualsiasi lungo il cromosoma. (Fig. 7);

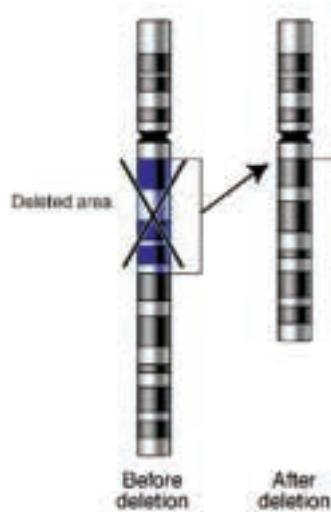


Figura 7 - Delezione.

- **Duplicazioni:** comportano un cambiamento nella quantità di materiale genetico di un cromosoma per raddoppiamento di un tratto di esso. Le duplicazioni possono essere o non essere letali per un individuo. La dimensione del tratto duplicato può variare in modo considerevole e segmenti duplicati possono trovarsi in punti diversi del cromosoma o uno vicino all'altro (Fig. 8);

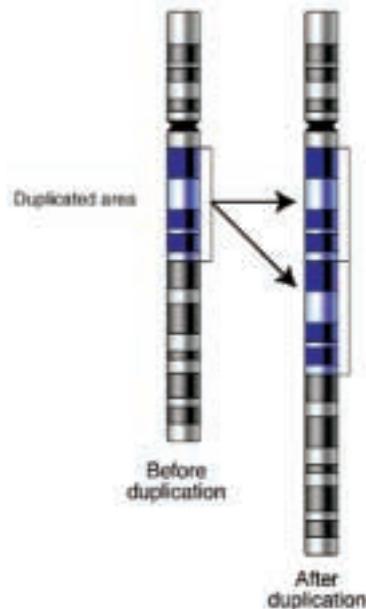


Figura 8 - Duplicazione.

- **Inversioni:** comportano cambiamenti dell'ordine dei geni sul cromosoma. Si verifica quando un segmento cromosomico viene tagliato e poi reintegrato nel cromosoma dopo rotazione di 180° rispetto all'orientamento originale. Anche se il materiale genetico non viene perduto, l'ordine dei geni potrebbe comunque influenzare negativamente, ad esempio, su alcune funzioni cellulari.
- **Traslocazioni:** (trasposizioni) implicano un cambiamento nella localizzazione di un segmento cromosomico. La traslocazione può essere intracromosomica o intercromosomica. La prima implica un cambiamento di posizione di un tratto cromosomico entro lo stesso cromosoma, sia da un braccio cromosomico all'altro sia entro lo stesso braccio. La seconda implica lo spostamento di un segmento cromosomico ad un altro non omologo o lo scambio reciproco di segmenti tra due cromosomi non omologhi. (Fig. 9).

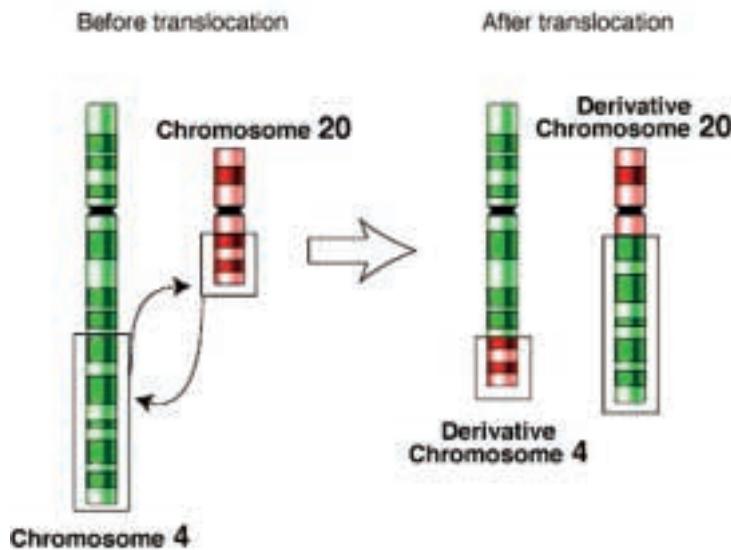


Figura 9 - Traslocazione.

1.2 Variazioni nel numero dei cromosomi (mutazioni genomiche) per maggiore approfondimento vedi riquadro

VARIAZIONI NEL NUMERO DEI CROMOSOMI

Aneuploidia: il termine aneuploidia descrive la situazione anormale in cui uno o una coppia di cromosomi vengono persi o aggiunti rispetto all'assetto cromosomico normale ($2N$). Si parla di nullisomia quando si ha la perdita di un paio di cromosomi omologhi ($2N-2$); monosomia quando si ha la perdita di un singolo cromosoma ($2N-1$); trisomia implica un singolo cromosoma in più, vale a dire che la cellula ha tre copie per un cromosoma e due copie di ogni altro paio ($2N+1$); tetrasomia quando si hanno quattro cromosomi omologhi ($2N+2$).

Monoploidia: implica variazioni rispetto alla condizione normale ($2N$), del numero di interi assetti cromosomici. Un individuo monoploide presenta un solo assetto cromosomico (N). Si verifica raramente.

Poliploidia: si verifica quando un individuo possiede un numero di assetti cromosomici superiore al normale. Una cellula con tre assetti cromosomici è definita triploide ($3N$), con quattro, tetraploide ($4N$).

Mutazioni geniche

Le mutazioni geniche che alterano una singola coppia di basi nel DNA vengono chiamate **mutazioni puntiformi**.

- **Sostituzioni:** quando una coppia di basi nel DNA è sostituita da un'altra coppia;
- **Inserzioni:** consistono nell'acquisizione di una o più coppie di basi;
- **Delezioni:** consistono nella perdita di una o più coppie di basi.

I mutageni comprendono tutta una serie di sostanze che interagiscono con il DNA utilizzando differenti meccanismi d'azione per i quali si rinvia al riquadro per approfondimenti.

MECCANISMI DI INTERAZIONE DIRETTA CON IL DNA

analoghi di basi: sono sostanze chimiche che hanno una struttura molecolare estremamente simile a quella delle normali basi che si trovano nel DNA. Questi analoghi di basi vengono incorporati nel DNA;

agenti che modificano le basi: sono sostanze chimiche che agiscono come mutageni modificando direttamente la struttura chimica e le proprietà delle basi. Tre tipi di mutageni agiscono in questo modo:

- *agenti deaminanti:* hanno la capacità di modificare la struttura chimica e le proprietà delle basi;
- *agenti idrossilanti:* reagiscono con le basi modificandole per aggiunta di un gruppo OH;
- *agenti alchilanti:* produttori di addotti.

agenti intercalanti: sono sostanze chimiche capaci di inserirsi, più o meno stabilmente, tra due copie di basi in una o entrambe le eliche del DNA.

Dopo aver subito una mutazione una cellula può:

- a) riparare il danno e ricostruire la molecola del DNA come se la mutazione non fosse avvenuta;
- b) riparare il danno al DNA ma non nella forma originale. Possono in tal modo verificarsi errori.
- c) morire prima che avvenga la replicazione, così la mutazione viene eliminata (**apoptosi**).

Alterazioni e/o modifiche del DNA avvengono regolarmente ma le cellule possiedono diversi sistemi di riparazione dei danni del DNA. Alcuni di questi sistemi correggono direttamente la lesione mutazionale, mentre altri prima tagliano la lesione, eliminando un tratto di elica, poi sintetizzano nuovo DNA per riparare la regione mancante. Se il sistema in questione fa una svista e non corregge un errore, il danno diventa una mutazione permanente in uno dei geni cellulari, che si trasmette a tutta la progenie della cellula (Fig. 10).

L'alta efficienza del sistema di riparazione è uno dei motivi per cui possono passare molti decenni prima che tutte le mutazioni necessarie per lo sviluppo di un tumore si ritrovino casualmente in una singola cellula.

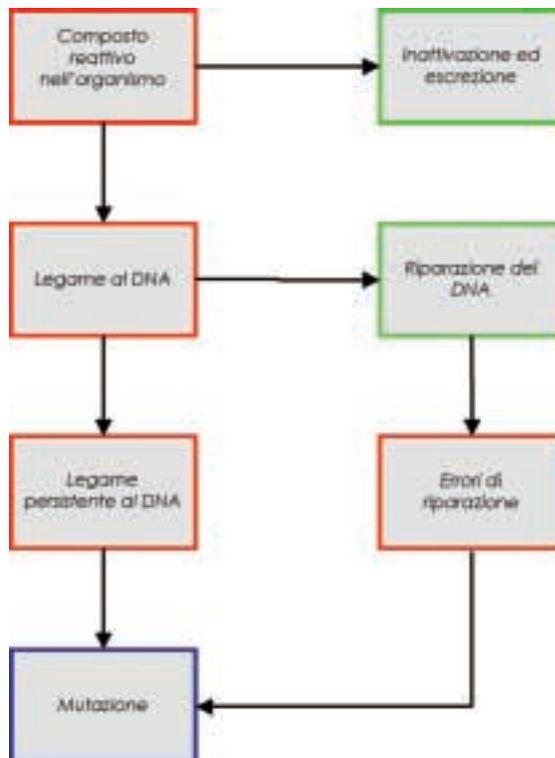


Figura 10 - Schema di azione di un agente chimico mutageno.

PATOLOGIA DA AGENTI MUTAGENI

Le malattie genetiche sono causate da alterazioni nel DNA di un individuo. Possono essere **acquisite**, come avviene nella maggior parte dei tumori, o **ereditarie** se l'alterazione del DNA viene trasmessa alle generazioni successive.

Le malattie causate da difetti in un solo gene si dicono **monogeniche**, mentre se i geni alterati sono più di uno la malattia è **poligenica**. Se a causare la malattia intervengono anche fattori ambientali, si parla di malattia **multifattoriale**.

Il tasso di mutazione spontanea è, in natura, basso e la frequenza di mutazioni è aumentata dalla presenza di agenti esterni, fisici (es. radiazioni), biologici (es. batteri e virus) e chimici che vengono indicati con il termine di **mutageni**.

Un cambiamento nella struttura e/o funzione delle cellule somatiche è accolto come meccanismo base per la formazione di un tumore (oncogenesi). Un cambiamento nella struttura e/o funzione delle cellule germinali può portare ad infertilità, aborti spontanei, malattie ereditarie (Fig. 11).

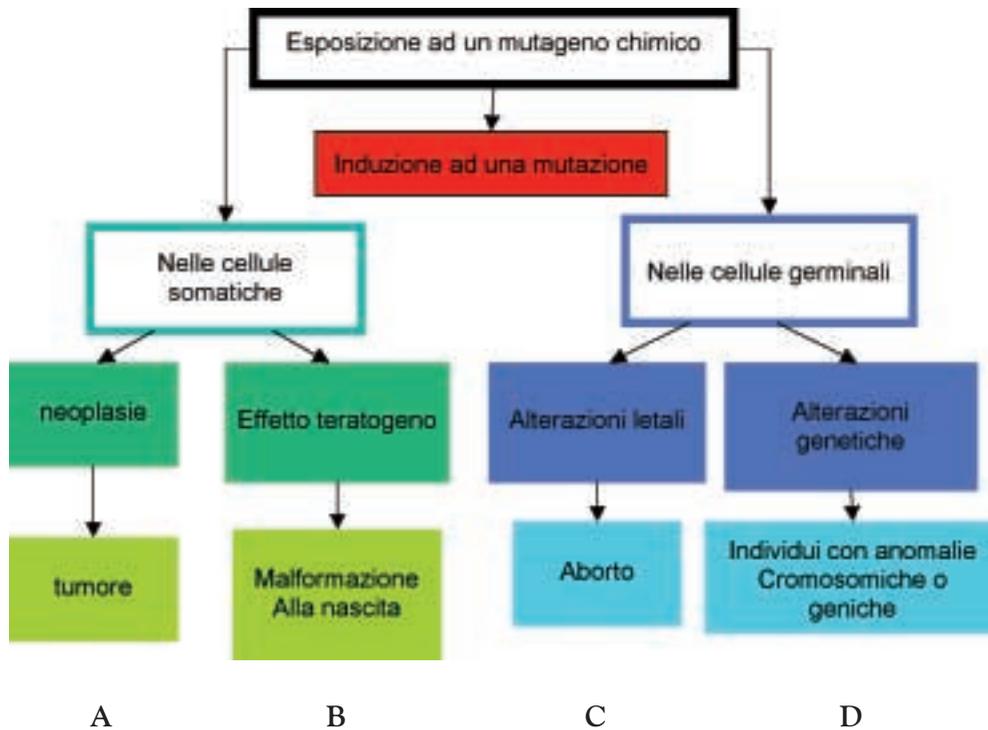


Figura 11 - Effetti dell'esposizione ad un mutageno chimico.

A - NEOPLASIE E TUMORE

Le cellule normali si riproducono solo quando vengono istruite a tal fine da altre cellule poste nelle vicinanze. In questo modo, ogni tessuto mantiene le dimensioni e la struttura appropriata ai bisogni dell'organismo. Gli organismi multicellulari sono in grado di regolare tutte le funzioni cellulari (la riproduzione, la crescita, la differenziazione) compresa la loro morte mediante una rete di segnali intra ed intercellulari (Fig. 12).

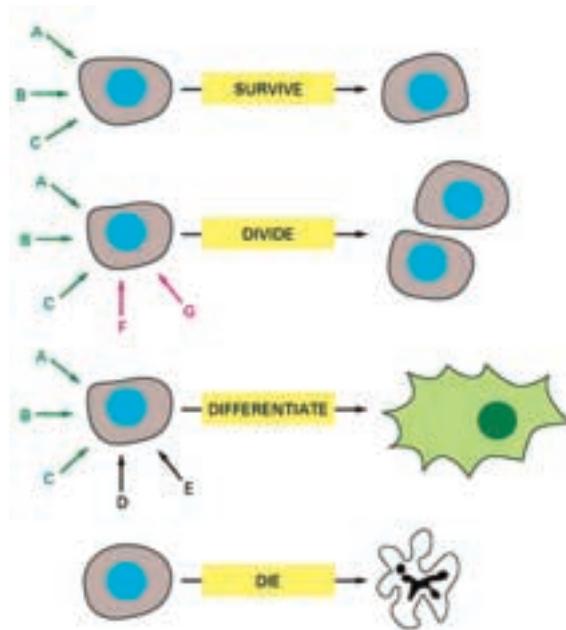


Figura 12 - Destini di una cellula.

Le cellule **tumorali** violano questa regola diventando insensibili agli usuali meccanismi di controllo seguendo un loro programma interno di riproduzione. Esse possiedono anche la capacità di migrare dal sito dove hanno avuto origine, di invadere i tessuti circostanti e di formare masse tumorali in siti distanti dall'organismo.

Le cellule di un tumore discendono tutte da una cellula comune che ad un certo punto, per cause prevalentemente esterne, è "impazzita".

La trasformazione maligna di una cellula è promossa dall'accumulo di mutazioni in classi specifiche di geni. Sono questi geni a fornire la chiave per comprendere i processi che stanno alla base del cancro nell'uomo.

Due classi di geni, che insieme costituiscono solo una piccola frazione del corredo genetico completo, regolano il ciclo vitale della cellula e pertanto svolgono un ruolo importante nello sviluppo del cancro:

- a) I **proto-oncogeni** che regolano in senso positivo la proliferazione cellulare (cioè la continua riproduzione delle cellule e l'aumento rapido del loro numero);

b) Gli **onco-soppressori** che, al contrario, limitano la proliferazione cellulare.

Negli ultimi anni sono stati identificati diversi Oncogeni e geni Onco-soppressori potenzialmente utilizzabili per la terapia genica dei tumori.

Perché le cellule diventino tumorali devono anche trovare modi per saltare i segnali di controllo emessi dalle cellule normali loro vicine.

Fattori esogeni ed endogeni:

Un tumore può svilupparsi in quasi tutti i tessuti dell'organismo e molti tessuti possono ospitare tumori di diversi tipi. Inoltre, ciascun tumore ha caratteristiche peculiari ma i processi di base che producono tutti questi differenti tumori sembrano essere assai simili.

Normalmente occorrono vari decenni perché un tumore accumuli tutte le mutazioni necessarie per lo sviluppo. Alcune volte il tempo richiesto in certi individui è più breve. Lo sviluppo tumorale, che di solito richiede dai venti ai quaranta anni per arrivare a completamento, può svolgersi in uno o due anni soltanto.

L'induzione di tumore è quindi spesso il risultato di cause molteplici: fattori endogeni ed esogeni ("geni e ambiente").

Interazioni di un cancerogeno:

Un cancerogeno interagisce con il DNA per interazione diretta (agente genotossico) o indiretta (agente epigenetico).

I cancerogeni genotossici

La categoria dei cancerogeni genotossici, cioè quei composti DNA-reattivi, comprende cancerogeni che sono mutageni, in grado cioè di causare mutazioni alle cellule alterando il DNA.

I cancerogeni genotossici possono essere suddivisi in accordo al fatto che essi siano attivi nella forma originaria o necessitino di bioattivazione.

Nel primo caso, che si verifica più raramente, i composti (cancerogeni diretti) danno tumore nel sito di somministrazione. Nel secondo caso (pro o pre-oncogeni), il tumore si può verificare anche in siti diversi, ad esempio nell'organo o nel tessuto dove si forma il cancerogeno attivo.

I cancerogeni epigenetici

I cancerogeni designati come epigenetici sono quelli per i quali non si evidenzia reattività diretta verso il DNA e per i quali sussistono altri effetti biologici che possono essere alla base della loro cancerogenicità.

Meccanismi possibili possono coinvolgere la citotossicità, il danno ai tessuti, uno sbilancio ormonale o effetti immunologici. In tutti i casi essi provocano indirettamente alterazioni genetiche, inducendo, per esempio, una sintesi poco accurata del DNA o aberrazioni cromosomiche.

B-C - EFFETTO TERATOGENO E MALFORMAZIONE ALLA NASCITA, ALTERAZIONI LETALI E ABORTO

Anche gli agenti teratogeni, così come più in generale i mutageni, possono essere suddivisi in tre categorie fondamentali: agenti fisici, chimici e biologici.

La risposta all'agente teratogeno è largamente dipendente dal patrimonio genetico dell'embrione, (corredo cromosomico) e varia relativamente allo stadio di sviluppo raggiunto dall'embrione.

Nella fase che precede l'accoppiamento, cioè durante la gametogenesi, i fattori esogeni, esterni, non inducono, generalmente, malformazioni ma possono provocare sterilità o comunque diminuire la fertilità.

Il periodo pre-impianto è caratterizzato da una serie di suddivisioni dell'ovulo fecondato senza che si verifichi accrescimento e si osserva una risposta del tipo "tutto o nulla" per cui o l'agente è somministrato in tali dosi da uccidere l'embrione oppure provoca lesioni facilmente riparabili, grazie alle spiccate capacità rigenerative della cellula uovo dei mammiferi.

Il periodo embrionale (2°-7° settimana nell'uomo) è la fase più critica e facilmente alterabile da parte di numerosi fattori esogeni e risulta, quindi, essere il momento di maggior suscettibilità all'azione dei teratogeni.

Nel periodo fetale infine non è possibile ottenere gravi malformazioni organiche. Questo periodo è caratterizzato dal differenziamento dei tessuti dei diversi organi e apparati, nonché da un notevole incremento della massa dell'organismo. La somministrazione di sostanze teratogene non provoca gravi malformazioni ma interferisce con i processi di differenziazione funzionale e proliferazione cellulare, causando deficienze nel numero di cellule o anomalie cellulari che possono portare a conseguenze negative anche nel Sistema Nervoso Centrale.

Inoltre, poiché in questa fase si ha il massimo dell'accrescimento del feto, si può verificare un ritardo nello sviluppo corporeo.

D - ALTERAZIONI GENETICHE E INDIVIDUI CON ANOMALIE CROMOSOMICHE O GENICHE

Le alterazioni cromosomiche, come già visto precedentemente, riguardano il numero o la struttura dei cromosomi. Le anomalie cromosomiche sono responsabili di circa il 50% degli aborti spontanei e sono un'importante causa di malformazioni. Si stima che 1 neonato su 170 presenti un'anomalia cromosomica.

Come hanno origine le anomalie cromosomiche?

Un feto o un bambino colpiti da un'anomalia cromosomica hanno quasi sempre genitori perfettamente normali. La causa delle anomalie cromosomiche è in genere da ricercarsi in un errore durante la formazione delle cellule-uovo o degli spermatozoi dei genitori. Durante la formazione delle cellule riproduttive i cromosomi subiscono un complesso processo di divisione e di "rimiscelamento" ed è possibile, anche se relativamente raro, che insorgano alterazioni cromosomiche.

Un discorso a parte riguarda le alterazioni cromosomiche che insorgono durante la vita adulta e che sono alla base di numerose forme di tumore. In genere, questo tipo di alte-

razioni avviene in una singola cellula di un individuo adulto che diventa cancerogena ed origina una popolazione (clone) di cellule tumorali. Un esempio molto noto è quello della leucemia mieloide cronica che è causata da una traslocazione fra il cromosoma 9 ed il cromosoma 22. In moltissimi altri tipi di cellule tumorali è possibile riscontrare anomalie cromosomiche che contribuiscono alla trasformazione maligna.

Come si evidenzia un'anomalia cromosomica?

Si esamina il cariotipo di un individuo adulto. Per esaminarlo si utilizzano generalmente i globuli bianchi ottenuti da un semplice prelievo di sangue. In seguito ad opportune procedure e colorazioni, è possibile rendere visibili al microscopio i cromosomi presenti nel nucleo di queste cellule.

Si possono studiare i cromosomi anche da cellule del midollo osseo, della placenta, del liquido amniotico e da alcuni tessuti in cui sono presenti cellule in fase di crescita. Il cariotipo di un feto, ad esempio, può essere analizzato da cellule fetali presenti nel liquido amniotico, nei villi coriali o nel sangue fetale.

Le anomalie cromosomiche possono riguardare il numero o la struttura (per approfondimenti vedere il riquadro successivo).

LE ANOMALIE NUMERICHE

Le monosomie sono condizioni in cui un cromosoma è presente in singola copia anziché in duplice copia. Il numero totale di cromosomi è quindi 45 invece di 46. Ad esempio, monosomia 5 indica la presenza di un solo cromosoma 5 invece di due.

L'assenza totale di un autosoma è talmente grave da essere incompatibile con la vita: pertanto quando è presente in un feto causa un aborto spontaneo.

Talvolta si indica con il termine monosomia anche l'assenza di un braccio cromosomico, invece che dell'intero cromosoma. L'assenza di un braccio cromosomico è a volte compatibile con la vita, come nel caso della sindrome 18p-. Questa sindrome è causata dall'assenza del braccio corto (p) del cromosoma 18, e viene detta anche monosomia 18p.

La monosomia 18p non è però una vera e propria anomalia numerica dei cromosomi (il numero totale di cromosomi è 46) ma piuttosto una anomalia strutturale (una delezione).

Le trisomie sono condizioni in cui un cromosoma è presente in triplice copia, il numero totale di cromosomi è quindi 47 invece di 46.

Le uniche trisomie che si riscontrano nella vita post-natale sono la trisomia del cromosoma X nelle femmine, la trisomia 21, la trisomia 18, la trisomia 13.

Le altre trisomie complete non sono compatibili con la vita e quando sono presenti in un feto sono causa di aborto spontaneo.

Il termine trisomia viene impiegato anche per indicare la presenza in triplice copia di una regione cromosomica. Ad esempio, la trisomia 9p consiste nella presenza in triplice copia del braccio corto del cromosoma 9. Anche in questo caso non si tratta di una vera e propria anomalia numerica, ma piuttosto di una anomalia strutturale dovuta a duplicazione o traslocazione.

A cosa sono dovute le trisomie?

Il meccanismo che più comunemente causa una trisomia è la non disgiunzione dei cromosomi durante la divisione cellulare che porta alla formazione di ovociti e spermatozoi: anziché separarsi l'uno dall'altro nelle 2 cellule figlie, i 2 cromosomi di una coppia vanno entrambi nella stessa cellula figlia. Pertanto, in seguito alla fecondazione, tale cromosoma sarà presente in 3 copie anziché in 2 copie.

LE ANOMALIE STRUTTURALI

Le delezioni consistono nella perdita di un frammento di cromosoma le cui dimensioni possono essere molto diverse. Le delezioni si possono evidenziare in un cariotipo attraverso l'assenza di una o più bande cromosomiche, o addirittura di un intero braccio, come avviene ad esempio nella sindrome 18p. L'effetto di una delezione dipende dalla grandezza della porzione mancante e dal tipo di informazione genetica in essa contenuta: in una sola banda cromosomica possono trovarsi centinaia di geni. Le microdelezioni, rispetto alle delezioni, consistono nella perdita di frammenti cromosomici più piccoli e non sono evidenziabili attraverso un normale cariotipo. Esempi di sindromi da microdelezione sono: la s. di Prader-Willi, la s. di Angelmann, la s. di Di George, la s. di Williams. La perdita di materiale genetico è in genere nell'ordine di una o qualche decina di geni.

Le duplicazioni e microduplicazioni consistono nella presenza in due copie di uno stesso frammento di cromosoma: è come se una o più parole di una frase fossero ripetute. Ad esempio, la malattia di Charcot-Marie-Tooth 1A è causata da una microduplicazione che coinvolge un frammento posto sul braccio corto del cromosoma 17 (11p).

Le inversioni consistono nel distacco di un frammento che successivamente si riposiziona sul cromosoma, dopo una rotazione di 180°.

Le traslocazioni consistono nel trasferimento di materiale tra due o più cromosomi diversi.

Le traslocazioni bilanciate sono il caso più fortunato: consistono infatti nello "scambio alla pari" di frammenti fra cromosomi diversi. Questo tipo di traslocazione non comporta perdita di materiale genetico e perciò i portatori di una traslocazione bilanciata non manifestano in genere alcun segno clinico.

Nel caso di una traslocazione non bilanciata, uno o più cromosomi in seguito alla traslocazione hanno subito la perdita di materiale genetico, mentre altri ne hanno in sovrappiù.

Chi è portatore di una traslocazione bilanciata, pur non manifestando alcun sintomo, rischia di avere figli portatori di traslocazioni patologiche (non bilanciate).

E' possibile eseguire la diagnosi prenatale per le anomalie cromosomiche?

L'analisi del cariotipo fetale permette di evidenziare anomalie numeriche e strutturali dei cromosomi del feto. Mentre le anomalie numeriche sono evidenziabili facilmente, alcune anomalie strutturali, come ad esempio le microdelezioni, possono essere di più difficile identificazione e richiedono metodiche di analisi più sofisticate.

BIBLIOGRAFIA del capitolo

1. Peter J. Russel, Genetica - 1994, EdiSES.
2. P. Rosati, Citologia Istologia - 1991, Edi Ermes, Milano.
3. Brachet J., Mirsky A.E. eds. 1961 - The cell, Vol. 3, meiosis and mitosis. New York: Academic Press.
4. Sturtvant A.H. 1965 A history of genetics. New York: Harper & Row.
5. Sutton W.S. The chromosomes in heredity. Biol. Bull. 4:231-251.
6. Chargaff E. Structure and function of nucleic acids as cell constituents.

7. Davidson J.N. The biochemistry of the nucleic acids; 8th ed. New York: Academic Press.
8. Dickerson R.E. 1983 The DNA helix and how it is read *Sci. Am.* 249:94-111.
9. DuPrav E.J. DNA chromosomes New York: Halt, Rinehart and Winston.
10. Korenberg J.R. Rykowski M.C. 1988 Human genome organization: Alu, Lines and the molecular structure of metaphase chromosome bands. *Cell* 53: 391-400.
11. Murray A.W. Szostakj W. 1983 Chromosome structure and behaviour *Trends Biochem. Sci.* 112-115.
12. Jacob S.T. 1986 Transcription of eukaryotic ribosomal RNA genes *Mol. Cell. Biochem.* 70: 11-20.
13. Cairns J. Overbaugh J. Miller S. 1988 The origin of mutants. *Science* 335: 142-145.
14. Bloom A.D. 1972 Induced chromosome aberrations in man. *Adv. Hum. Genet.* 3: 99-153.
15. Informagene Web Site.
16. Figure tratte dal Sito Internet "Access Excellence" - The National Health Museum.

AGENTI MUTAGENI: COME RICONOSCERLI

La normativa vigente legata a tematiche riguardanti sostanze e preparati pericolosi, sia in campo nazionale che comunitario, è in continua evoluzione e si adegua ai risultati degli studi scientifici finalizzati al miglioramento della tutela della sicurezza e della salute umana.

Per quanto la legislazione contempli una maggiore protezione dagli agenti mutageni è bene ricordare sempre le più elementari norme di sicurezza e buona pratica che consentono di prevenire i rischi per la salute.

La definizione di agente mutageno si incontra nel decreto legislativo 626/1994 che dedica uno specifico titolo, il Titolo VII alla PROTEZIONE DA AGENTI CANCEROGENI MUTAGENI.

Le norme in esso previste si applicano a tutte le attività nelle quali i lavoratori sono o possono essere esposti ad agenti cancerogeni o mutageni a causa della loro attività lavorativa. Le attività escluse dal campo di applicazione di questo Titolo sono quelle disciplinate dal D.Lgs. 277/1991 Capo III (protezione dei lavoratori contro i rischi connessi all'esposizione ad amianto durante il lavoro) e quelle che espongono i lavoratori a radiazioni previste dal trattato che istituisce la Comunità europea dell'energia atomica (es. radiazioni ionizzanti).

In tale decreto si intende per **agente mutageno**:

1. una sostanza che risponde ai criteri relativi alla classificazione nelle categorie mutagene 1 o 2, stabiliti dal D.Lgs. 52/1997 e successive modificazioni;
2. un preparato contenente una o più sostanze di cui al punto 1), quando la concentrazione di una o più delle singole sostanze risponde ai requisiti relativi ai limiti di concentrazione per la classificazione nelle categorie mutagene 1 o 2 in base ai criteri stabiliti dai decreti legislativi 52/1997 e 285/1998.

Per meglio comprendere quanto espresso nella normativa dobbiamo aver chiara la distinzione tra sostanze e preparati e cosa si intende per categorie mutagene 1 e 2 stabilite in base ai criteri espressi nei decreti legislativi 52/1997 e 285/1998.

Questi ultimi due decreti sono relativi alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura rispettivamente di sostanze pericolose e di preparati pericolosi. Va sottolineato che il D.Lgs. 285/1998 è stato abrogato dal nuovo decreto legislativo relativo alla classificazione, imballaggio ed etichettatura dei preparati pericolosi del 14 aprile 2003 n. 65 che si applica anche alla classificazione, all'imballaggio, all'etichettatura e alle schede informative in materia di sicurezza dei prodotti fitosanitari e dei biocidi. Inoltre questo riferimento sarà presente nel D.Lgs.626/94 una volta recepita la direttiva comunitaria, 2004/37/CE sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da una esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro.

La distinzione tra sostanze e preparati, data sempre nel D.Lgs.52/1997, è la seguente:

- a) sostanze: gli elementi chimici ed i loro composti, allo stato naturale o ottenuti mediante qualsiasi procedimento di produzione, compresi gli additivi necessari per mantenere la stabilità dei prodotti e le impurezze derivanti dal procedimento impiegato, ma esclusi i solventi che possono essere eliminati senza incidere sulla stabilità delle sostanze e senza modificare la loro composizione;

b) preparati: le miscele o le soluzioni costituite da due o più sostanze.

Inoltre per sostanze e preparati pericolosi, ed i mutageni rientrano tra questi, si intendono sostanze e preparati:

- **esplosivi**: le sostanze ed i preparati solidi, liquidi, pastosi o gelatinosi che, anche senza l'azione dell'ossigeno atmosferico, possono provocare una reazione esotermica con rapida formazione di gas e che, in determinate condizioni di prova, detonano, deflagrano rapidamente o esplodono in seguito a riscaldamento in condizione di parziale contenimento;
- **comburenti**: le sostanze ed i preparati che a contatto con altre sostanze, soprattutto se infiammabili, provocano una forte reazione esotermica;
- **estremamente infiammabili**: le sostanze ed i preparati liquidi con il punto di infiammabilità estremamente basso ed un punto di ebollizione basso e le sostanze ed i preparati gassosi che a temperatura e pressione ambiente sono infiammabili a contatto con l'aria;
- **facilmente infiammabili**:
 - le sostanze ed i preparati che, a contatto con l'aria, a temperatura ambiente e senza apporto di energia, possono subire innalzamenti termici e da ultimo infiammarsi;
 - le sostanze ed i preparati solidi che possono facilmente infiammarsi dopo un breve contatto con una sorgente di accensione e che continuano a bruciare o a consumarsi anche dopo il distacco della sorgente di accensione;
 - le sostanze ed i preparati liquidi il cui punto d'infiammabilità è molto basso;
 - le sostanze ed i preparati che, a contatto con l'acqua o l'aria umida, sprigionano gas estremamente infiammabili in quantità pericolose;
- **infiammabili**: le sostanze ed i preparati liquidi con un basso punto di infiammabilità;
- **molto tossici**: le sostanze ed i preparati che, in caso di inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, in piccolissime quantità, possono essere letali oppure provocare lesioni acute o croniche;
- **tossici**: le sostanze ed i preparati che, in caso di inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, in piccole quantità, possono essere letali oppure provocare lesioni acute o croniche;
- **nocivi**: le sostanze ed i preparati che, in caso di inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, possono essere letali oppure provocare lesioni acute o croniche;
- **corrosivi**: le sostanze ed i preparati che, a contatto con i tessuti vivi, possono esercitare su di essi un'azione distruttiva;
- **irritanti**: le sostanze ed i preparati non corrosivi, il cui contatto diretto, prolungato o ripetuto con la pelle o le mucose può provocare una reazione infiammatoria;
- **sensibilizzanti**: le sostanze ed i preparati che, per inalazione o assorbimento cutaneo, possono dar luogo ad una reazione di ipersensibilizzazione per cui una successiva esposizione alla sostanza o al preparato produce reazioni avverse caratteristiche;
- **cancerogeni**: le sostanze ed i preparati che, per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, possono provocare il cancro o aumentarne la frequenza;
- **mutageni**: le sostanze ed i preparati che, per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, possono produrre difetti genetici ereditari o aumentarne la frequenza;

- **tossici per il ciclo riproduttivo:** le sostanze ed i preparati che, per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, possono provocare o rendere più frequenti effetti nocivi non ereditari nella prole o danni a carico della funzione o delle capacità riproduttive maschili o femminili;
- **pericolosi per l'ambiente:** le sostanze ed i preparati che qualora si diffondano nell'ambiente, presentano o possono presentare rischi immediati differiti per una o più delle componenti ambientali.

In base alle caratteristiche di pericolosità, le categorie di pericolo sono state così classificate: Esplosivo: **E**;
Comburente: **O**;
Estremamente infiammabile: **F+**;
Facilmente infiammabile: **F**;
Infiammabile: **R10**;
Altamente tossico: **T+**;
Tossico: **T**;
Nocivo: **Xn**;
Corrosivo: **C**;
Irritante: **Xi**;
Sensibilizzante: **R 42 e/o R 43**;
Cancerogeno: **Carc. Cat¹**;
Mutageno: **Muta. Cat¹**;
Tossico per il ciclo riproduttivo: **Repr. Cat¹**;
Pericoloso per l'ambiente: **N o/e R 52, R 53, R 59**.

Le categorie mutagene 1 o 2 citate nella definizione di agente mutageno sono quelle di classificazione delle sostanze mutagene come proposte dalla Comunità Europea e definite nel D.M. 28/4/1997.

Nella tabella 1 viene riportata tale classificazione.

La lettera utilizzata è il simbolo della categoria di pericolo ed è seguita dalla specifica frase di rischio.

¹ se del caso viene indicata la categoria della sostanza cancerogena, mutagena o tossica per il ciclo riproduttivo (ad es. 1,2,3)

Tabella 1 - Sostanze mutagene

Categoria di sostanza mutagena	Definizione	Lettera e specifica frase di rischio
Categoria 1	<i>Sostanze di cui si conoscono gli effetti mutageni sull'uomo.</i> Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad una sostanza e alterazioni genetiche ereditarie	T; R46: Può provocare alterazioni genetiche ereditarie.
Categoria 2	<i>Sostanze che dovrebbero considerarsi mutagene per l'uomo.</i> Esistono prove sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo alla sostanza possa provocare lo sviluppo di alterazioni genetiche ereditarie, in genere sulla base di: - adeguati studi su animali, - altre informazioni rilevanti.	T; R46: Può provocare alterazioni genetiche ereditarie.
Categoria 3	<i>Sostanze da considerare con sospetto per i loro possibili effetti mutageni.</i> Esistono prove fornite da studi specifici sugli effetti mutageni, che tuttavia non sono sufficienti per classificare la sostanza nella categoria 2	Xn; R68: Possibilità di effetti irreversibili.

Una classificazione analoga è prevista per i preparati pericolosi dal Decreto legislativo n. 65 del 14 marzo 2003, che attua le direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi.

In particolare si assegnano ai preparati classificati come mutageni di categoria 1 o 2 il simbolo "T" e la frase R46, se contengono almeno una sostanza che produca tali effetti, classificata mutagena e contrassegnata con la frase R46 che caratterizza le sostanze mutagene delle categorie 1 e 2 in una concentrazione singola pari o superiore:

- a) a quella fissata nell'allegato I al decreto del Ministero della sanità del 28 aprile 1997 e successivi aggiornamenti per la o le sostanze considerate
- b) oppure a quella fissata dalle tabelle VI e VIA se la o le sostanze non figurano nel suddetto allegato, o vi figurano senza limiti di concentrazione;

categoria 3, contrassegnati con il simbolo "Xn" e la frase R68, i preparati contenenti almeno una sostanza che produca tali effetti, classificata mutagena e contrassegnata con la frase R68 che caratterizza le sostanze mutagene della categoria 3 in una concentrazione singola pari o superiore:

- a) a quella fissata nell'allegato I al decreto del Ministero della sanità del 28 aprile 1997 e successivi aggiornamenti per la o le sostanze considerate

b) oppure a quella fissata dalle tabelle VI e VI A se la o le sostanze non figurano nel suddetto allegato, o vi figurano senza limiti di concentrazione;

L'allegato 1 al decreto del Ministero della sanità del 28 aprile 1997 è un elenco di sostanze pericolose per le quali, a livello comunitario, sono state concordate una classificazione e un'etichettatura armonizzate.

Tabella VI - Preparati non gassosi¹

Classificazione della sostanza	Classificazione del preparato	
	Categorie 1 e 2	Categoria 3
Sostanze mutagene di categoria 1 o 2 con R46	Conc. \geq 0,1% mutageno R46 obbligatoria	Conc. \geq 0,1% mutageno R68 obbligatoria
Sostanze mutagene di categoria 3 con R68		

Tabella VI A Preparati gassosi²

Classificazione della sostanza (gas)	Classificazione del preparato	
	Categorie 1 e 2	Categoria 3
Sostanze mutagene di categoria 1 o 2 con R46	Conc. \geq 0,1% mutageno R46 obbligatoria	Conc. \geq 0,1% mutageno R68 obbligatoria
Sostanze mutagene di categoria 3 con R68		

1 I limiti di concentrazione specificati nella tabella VI, espressi in percentuale peso/peso determinano, ove necessario, la classificazione del preparato.

2 I limiti di concentrazione specificati nella tabella VIA, espressi in percentuale volume/volume determinano, ove necessario, la classificazione del preparato.

Il processo di classificazione, pertanto, consiste nell'inserire una sostanza o un preparato in una o più categorie di pericolo, attribuendo una o più corrispondenti frasi di rischio.

La classificazione come vedremo in seguito, oltre ad avere implicazioni dirette per altre disposizioni legislative, ha implicazioni sull'etichettatura dei prodotti.

Le **frasi di rischio** indicano la **natura dei rischi** e sono rappresentate da una serie di cifre precedute dalla lettera **R** mentre i **consigli di prudenza** indicano le **precauzioni di sicurezza** da adottare e sono rappresentate da una serie di cifre precedute dalla lettera S.

Di seguito è riportato un elenco delle frasi di rischio e dei consigli di prudenza. Per entrambi sono previste, inoltre, anche le combinazioni delle frasi di rischio e dei consigli di prudenza.

- R 1 Esplosivo allo stato secco.
- R 2 Rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione.
- R 3 Elevato rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione.
- R 4 Forma composti metallici esplosivi molto sensibili.
- R 5 Pericolo di esplosione per riscaldamento.
- R 6 Esplosivo a contatto o senza contatto con l'aria.
- R 7 Può provocare un incendio.
- R 8 Può provocare l'accensione di materie combustibili.
- R 9 Esplosivo in miscela con materie combustibili.
- R 10 Infiammabile.
- R 11 Facilmente infiammabile.
- R 12 Estremamente infiammabile.
- R 13 Gas liquefatto altamente infiammabile.
- R 14 Reagisce violentemente con l'acqua.
- R 15 A contatto con l'acqua libera gas estremamente infiammabili.
- R 16 Pericolo di esplosione se mescolato con sostanze comburenti.
- R 17 Spontaneamente infiammabile all'aria.
- R 18 Durante l'uso può formare con aria miscele esplosive/infiammabili.
- R 19 Può formare perossidi esplosivi.
- R 20 Nocivo per inalazione.
- R 21 Nocivo a contatto con la pelle.
- R 22 Nocivo per ingestione.
- R 23 Tossico per inalazione.
- R 24 Tossico a contatto con la pelle.
- R 25 Tossico per ingestione.
- R 26 Molto tossico per inalazione
- R 27 Molto tossico a contatto con la pelle.
- R 28 Molto tossico per ingestione.
- R 29 A contatto con l'acqua libera gas tossici.
- R 30 Può divenire facilmente infiammabile durante l'uso.
- R 31 A contatto con acidi libera gas tossico.
- R 32 A contatto con acidi libera gas altamente tossico.
- R 33 Pericolo di effetti cumulativi
- R 34 Provoca ustioni.
- R 35 Provoca gravi ustioni.
- R 36 Irritante per gli occhi.
- R 37 Irritante per le vie respiratorie.
- R 38 Irritante per la pelle.
- R 39 Pericolo di effetti irreversibili molto gravi.
- R 40 Possibilità di effetti cancerogeni-prove insufficienti.
- R 41 Rischio di gravi lesioni oculari.
- R 42 Può provocare sensibilizzazione per inalazione.
- R 43 Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.
- R 44 Rischio di esplosione per riscaldamento in ambiente confinato.
- R 45 Può provocare il cancro.
- R 46 Può provocare alterazioni genetiche ereditarie.
- R 48 Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata.
- R 49 Può provocare il cancro per inalazione.
- R 50 Altamente tossico per gli organismi acquatici.
- R 51 Tossico per gli organismi acquatici.
- R 52 Nocivo per gli organismi acquatici.
- R 53 Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.

R 54	Tossico per la flora.
R 55	Tossico per la fauna.
R 56	Tossico per gli organismi del terreno.
R 57	Tossico per le api
R 58	Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente
R 59	Pericoloso per lo strato di ozono.
R 60	Può ridurre la fertilità.
R 61	Può danneggiare i bambini non ancora nati.
R 62	Possibile rischio di ridotta fertilità.
R 63	Possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati.
R 64	Possibile rischio per i bambini allattati al seno.
R 65	Nocivo: può causare danni ai polmoni in caso di ingestione.
R 66	L'esposizione ripetuta può provocare secchezza e screpolature della pelle.
R 67	L'inalazione dei vapori può provocare sonnolenza e vertigini.
R 68	Possibilità di effetti irreversibili.

COMBINAZIONI DELLE FRASI R

R 14/15	Reagisce violentemente con l'acqua liberando gas estremamente infiammabili.
R 15/21	A contatto con acqua libera gas tossici ed estremamente infiammabili.
R 20/21	Nocivo per inalazione e contatto con la pelle.
R 20/22	Nocivo per inalazione e ingestione.
R 20/21/22	Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
R 21/22	Nocivo a contatto con la pelle e per ingestione.
R 23/24	Tossico per inalazione e contatto con la pelle
R 23/25	Tossico per inalazione e ingestione.
R 23/24/25	Tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione
R 24/25	Tossico a contatto con la pelle e per ingestione.
R 26/27	Molto tossico per inalazione e contatto con la pelle
R 26/28	Molto tossico per inalazione e per ingestione.
R 26/27/28	Molto tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
R 27/28	Molto tossico a contatto con la pelle e per ingestione.
R 36/37	Irritante per gli occhi e le vie respiratorie
R 36/38	Irritante per gli occhi e la pelle.
R 36/37/38	Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle.
R 37/38	Irritante per le vie respiratorie e la pelle.
R 39/23	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione.
R 39/24	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle.
R 39/25	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione.
R 39/23/24	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle.
R 39/23/25	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione ed ingestione.
R 39/24/25	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione.
R 39/23/24/25	Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
R 39/26	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione.
R 39/27	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle.
R 39/28	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione.

R 39/26/27	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle.
R 39/26/28	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione ed ingestione.
R 39/27/28	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione.
R 39/26/27/28	Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
R 42/43	Può provocare sensibilizzazione per inalazione e contatto con la pelle.
R 48/20	Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione.
R 48/21	Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle.
R 48/22	Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione.
R 48/20/21	Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle
R 48/20/22	Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e ingestione.
R 48/21/22	Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e per ingestione.
R 48/20/21/2	Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
R 48/23	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione.
R 48/24	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle.
R 48/25	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione.
R 48/23/24	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle.
R 48/23/25	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione ed ingestione.
R 48/24/25	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e per ingestione.
R 48/23/24/25	Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
R 50/53	Altamente tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
R 51/53	Tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
R 52/53	Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
R 68/20	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione.
R 68/21	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle
R 68/22	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per ingestione.
R 68/20/21	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e a contatto con la pelle.
R 68/20/22	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione ed ingestione.
R 68/21/22	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle e per ingestione.
R 68/20/21/22	Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione

ELENCO DEI CONSIGLI DI PRUDENZA

- S 1 Conservare sotto chiave
- S 2 Conservare fuori della portata dei bambini
- S 3 Conservare in luogo fresco
- S 4 Conservare lontano da locali di abitazione
- S 5 Conservare sotto.. (liquido appropriato da indicarsi da parte del fabbricante)
- S 6 Conservare sotto.. (gas inerte da indicarsi da parte del fabbricante)
- S 7 Conservare il recipiente ben chiuso
- S 8 Conservare al riparo dall'umidità
- S 9 Conservare il recipiente in luogo ben ventilato
- S 12 Non chiudere ermeticamente il recipiente
- S 13 Conservare lontano da alimenti o mangimi e da bevande
- S 14 Conservare lontano da.. (sostanze incompatibili da precisare da parte del produttore)
- S 15 Conservare lontano dal calore
- S 16 Conservare lontano da fiamme e scintille - Non fumare
- S 17 Tenere lontano da sostanze combustibili
- S 18 Manipolare ed aprire il recipiente con cautela
- S 20 Non mangiare né bere durante l'impiego
- S 21 Non fumare durante l'impiego
- S 22 Non respirare le polveri
- S 23 Non respirare i gas/fumi/vapori/aerosol [termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore]
- S 24 Evitare il contatto con la pelle
- S 25 Evitare il contatto con gli occhi
- S 26 In caso di contatto con gli occhi, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e consultare un medico
- S 27 Togliere di dosso immediatamente gli indumenti contaminati
- S 28 In caso di contatto con la pelle lavarsi immediatamente ed abbondantemente con....(prodotti idonei da indicarsi da parte del fabbricante)
- S 29 Non gettare i residui nelle fognature
- S 30 Non versare acqua sul prodotto
- S 33 Evitare l'accumulo di cariche elettrostatiche
- S 35 Non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con le dovute precauzioni
- S 36 Usare indumenti protettivi adatti
- S 37 Usare guanti adatti.
- S 38 In caso di ventilazione insufficiente, usare un apparecchio respiratorio adatto.
- S 39 Proteggersi gli occhi/la faccia
- S 40 Per pulire il pavimento e gli oggetti contaminati da questo prodotto, usare ... (da precisare da parte del produttore).
- S 41 In caso di incendio e/o esplosione non respirare i fumi.
- S 42 Durante le fumigazioni/polimerizzazioni usare un apparecchio respiratorio adatto [termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore].
- S 43 In caso di incendio usare ..(mezzi estinguenti idonei da indicarsi da parte del fabbricante. Se l'acqua aumenta il rischio precisare "Non usare acqua".
- S 45 In caso di incidente o malessere consultare immediatamente il medico (se possibile mostrargli l'etichetta).
- S 46 In caso d'ingestione consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta.
- S 47 Conservare a temperatura non superiore a ... °C (da precisare da parte del fabbricante).
- S 48 Mantenere umido con (mezzo appropriato da precisare da parte del fabbricante).
- S 49 Conservare soltanto nel recipiente originale.
- S 50 Non mescolare con...(da specificare da parte del fabbricante).
- S 51 Usare soltanto in luogo ben ventilato.
- S 52 Non utilizzare su grandi superfici in locali abitati.
- S 53 Evitare l'esposizione - procurarsi speciali istruzioni prima dell'uso.

- S 56 Smaltire questo materiale e relativi contenitori in un punto di raccolta rifiuti pericolosi o speciali.
- S 57 Usare contenitori adeguati per evitare l'inquinamento ambientale.
- S 59 Richiedere informazioni al produttore / fornitore per il recupero/riciclaggio.
- S 60 Questo materiale e il suo contenitore devono essere smaltiti come rifiuti pericolosi.
- S 61 Non disperdere nell'ambiente. Riferirsi alle istruzioni speciali/schede informative in materia di sicurezza.
- S 62 In caso di ingestione, non provocare il vomito: consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta.
- S 63 In caso di incidente per inalazione, allontanare l'infortunato dalla zona contaminata e mantenerlo a riposo.
- S 64 In caso di ingestione sciacquare la bocca con acqua (solamente se l'infortunato è cosciente).

COMBINAZIONI DELLE FRASI S

- S 1/2 Conservare sotto chiave e fuori della portata dei bambini.
- S 3/7 Tenere il recipiente ben chiuso in luogo fresco.
- S 3/9/14 Conservare in luogo fresco e ben ventilato lontano da ... (materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante).
- S 3/9/14/49 Conservare soltanto nel contenitore originale in luogo fresco e ben ventilato lontano da ... (materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante).
- S 3/9/49 Conservare soltanto nel contenitore originale in luogo fresco e ben ventilato.
- S 3/14 Conservare in luogo fresco lontano da .. (materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante)
- S 7/8 Conservare il recipiente ben chiuso e al riparo dall'umidità.
- S 7/9 Tenere il recipiente ben chiuso e in luogo ben ventilato
- S 7/47 Tenere il recipiente ben chiuso e a temperatura non superiore a ...°C (da precisare da parte del fabbricante)
- S 20/21 Non mangiare, né bere, né fumare durante l'impiego
- S 24/25 Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle.
- S 27/28 In caso di contatto con la pelle, togliersi di dosso immediatamente gli indumenti contaminati e lavarsi immediatamente e abbondantemente con... (prodotti idonei da indicarsi da parte del fabbricante.
- S 29/35 Non gettare i residui nelle fognature; non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con dovute precauzioni
- S 29/56 Non gettare i residui nelle fognature; smaltire questo materiale e i relativi contenitori in un punto di raccolta rifiuti pericolosi o speciali.
- S 36/37 Usare indumenti protettivi e guanti adatti.
- S 36/37/39 Usare indumenti protettivi e guanti adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.
- S 36/39 Usare indumenti protettivi adatti e proteggersi gli occhi/la faccia
- S 37/39 Usare guanti adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.
- S 47/49 Conservare soltanto nel contenitore originale a temperatura non superiore a... °C (da precisare da parte del fabbricante)

Una fonte immediata per l'individuazione delle sostanze pericolose rimane pertanto la **frase di rischio**.

Una volta che una sostanza o un preparato sono stati classificati, le frasi di rischio ed i consigli di prudenza compariranno anche sull'**etichetta** del prodotto.

È l'etichetta quindi che deve richiamare l'attenzione di coloro che utilizzano dette sostanze o preparati sui pericoli insiti in esse.

Sull'etichetta del prodotto devono essere apposte in modo leggibile ed indelebile, in lingua italiana, le seguenti informazioni:

- Per le sostanze: il nome della sostanza;
- Per i preparati: il nome commerciale o designazione, il nome chimico delle sostanze presenti nel preparato che hanno dato luogo alla classificazione ed alla scelta delle corrispondenti frasi di rischio;
- Nome, indirizzo completo, e numero di telefono del responsabile dell'immissione sul mercato della sostanza o del preparato a prescindere che si tratti del fabbricante, dell'importatore o del distributore;
- Simboli e indicazioni di pericolo;
- Frasi indicanti rischi specifici (frasi R);
- Frasi indicanti i consigli di prudenza (frasi S);
- Per le sostanze, il numero CE; inoltre, per le sostanze che figurano nell'allegato I anche la dicitura "etichetta CE";
- Per i preparati, offerti o venduti liberamente al pubblico, il quantitativo nominale del contenuto espresso in massa o in volume.

Come detto in precedenza l'allegato I al D.M. 28 aprile 1997 contiene l'elenco delle sostanze pericolose per le quali, a livello comunitario, sono state concordate una classificazione ed un'etichettatura armonizzate.

Le sostanze sono elencate in funzione del loro numero atomico dell'elemento più caratteristico delle loro proprietà.

Per le sostanze pericolose incluse nell'inventario europeo delle sostanze chimiche a carattere commerciale (Einecs) (G.U. C 146 A del 15/6/1990) viene indicato anche il numero Einecs rappresentato da una sequenza di sette cifre del tipo XXX-XXX-X che inizia da 200-001-8. Questo inventario contiene l'elenco definitivo di tutte le sostanze considerate presenti sul mercato comunitario alla data del 18 settembre 1981. Per le sostanze pericolose notificate, invece, viene indicato il numero della sostanza dell'elenco europeo delle sostanze chimiche notificate (Elincs). Questo numero è rappresentato da una sequenza di sette cifre del tipo XXX-XXX-X che inizia da 400-010-9. Questo elenco contiene le nuove sostanze chimiche notificate, nella comunità europea, a partire dal 19 settembre 1981.

Per le sostanze pericolose incluse nell'elenco degli ex-polimeri (Documento, Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee, 1997. ISBN 92-827-8995-0) viene indicato il numero dell'ex-polimero, rappresentato da una sequenza di sette cifre del tipo XXX-XXX-X che inizia da 500-001-9.

Viene anche indicato il numero CAS (Chemical Abstracts Service) per facilitare l'identificazione della sostanza.

Ovunque possibile le sostanze pericolose sono contrassegnate dalle denominazioni Einecs, Elincs, ex-polimeri. Le altre sostanze non incluse negli elenchi sono designate con una denominazione chimica riconosciuta a livello internazionale (ad esempio ISO, IUPAC), in alcuni casi specificando anche il nome comune.

Per le sostanze, a differenza che per i preparati, va indicato il numero CE cioè se una sostanza indicata sull'etichetta è elencata nell'*European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances* (Einecs) o nell'*European List of Notified Substances* (Elincs) il numero Einecs o Elincs della sostanza deve figurare sull'etichetta.

I simboli di pericolo hanno colore nero su fondo giallo-arancione e quando ad un preparato o ad una sostanza sono assegnati più simboli l'obbligo di indicarne uno in particolare rende facoltativo l'indicazione di altri:

l'obbligo di indicare il simbolo "E" (esplosivo) rende facoltativi i simboli "F+" (estremamente infiammabile), "F" (facilmente infiammabile) e "O" (comburente);

l'obbligo di indicare il simbolo "T+" (molto tossico) o "T" (tossico) rende facoltativi i simboli "Xn" (nocivo), "Xi" (irritante) e "C" (corrosivo);

l'obbligo di indicare il simbolo "C" rende facoltativi i simboli "Xn" e "Xi";

l'attribuzione del simbolo "Xn" rende facoltativo il simbolo "Xi"



E = Esplosivo



O = Comburente



F = Facilmente
infiammabile



F+ = Estremamente
infiammabile



T = Tossico



T+ = Molto tossico



C = Corrosivo



Xn = Nocivo



Xi = Irritante



N = Pericoloso per
l'ambiente

L'etichetta tiene conto di tutti i pericoli potenziali connessi con la normale manipolazione ed utilizzazione delle sostanze e dei preparati pericolosi nella forma in cui vengono commercializzati ma non necessariamente nelle altre possibili forme di utilizzazione finale, ad esempio allo stato diluito.

Per i prodotti fitosanitari, inoltre, l'etichettatura deve recare la dicitura: "Per evitare rischi per l'uomo e per l'ambiente seguire le istruzioni per l'uso". Inoltre non possono figurare indicazioni quali non tossico, non nocivo, non inquinante, ecologico

o qualsiasi altra indicazione diretta ad indicare il carattere non pericoloso o che induca a sottovalutare i pericoli inerenti tali preparati.

Se la lettura dell'etichetta del prodotto è il primo passo che l'utilizzatore deve compiere per ritrovare le informazioni utili a riconoscere i rischi specifici delle sostanze non sarà l'unico.

E' necessario, infatti, prima di utilizzare qualsiasi prodotto **leggere le informazioni contenute sulla scheda di sicurezza che lo accompagna.**

Per ogni sostanza o preparato pericolosi, immessi sul mercato, il fabbricante, l'importatore o il distributore deve fornire gratuitamente al destinatario che è l'utilizzatore professionale della sostanza o del preparato, su supporto cartaceo o magnetico, una scheda informativa di sicurezza in occasione o anteriormente alla prima fornitura. La scheda di sicurezza è obbligatoria ai sensi del Decreto del Ministero della Sanità del 4-04-1997, emanato in attuazione del D.Lgs. n. 52 del 3/02/1997.

Il Decreto del Ministero della Salute del 7.9.2002, inoltre, recependo la Direttiva Comunitaria 2001/58/CE, riguardante le modalità della informazione su sostanze e preparati pericolosi immessi in commercio, aggiorna le linee guida per la compilazione delle schede.

La scheda dati di sicurezza deve "permettere agli utilizzatori professionali di prendere i necessari provvedimenti per la tutela della salute e sicurezza sul luogo di lavoro e per la protezione dell'ambiente".

Tale scheda rappresenta uno strumento particolarmente utile al datore di lavoro e ai lavoratori soprattutto per gli aspetti informativi e comportamentali connessi all'uso delle sostanze o preparati pericolosi.

Inoltre, sulla base della recente normativa, le informazioni presenti sulla scheda devono permettere al datore di lavoro di determinare la presenza sul luogo di lavoro di qualsiasi agente chimico pericoloso e di valutare l'eventuale rischio alla salute e sicurezza dei lavoratori derivante dal loro uso.

La scheda ed i relativi aggiornamenti vanno conservati ed esibiti in caso di richieste o controlli da parte degli Organi di Vigilanza o dell'Istituto Assicuratore.

Inoltre su richiesta di un utilizzatore professionale, il responsabile dell'immissione sul mercato di un preparato deve fornire una scheda di sicurezza contenente informazioni adeguate per i preparati non classificati come pericolosi ai sensi degli articoli 4, 5, 6 del D.Lgs. 65/2003 ma che contengono in concentrazione individuale uguale o maggiore all'1 per cento in peso, per i preparati diversi da quelli gassosi, e uguale o maggiore allo 0,2 per cento in volume per i preparati gassosi, almeno una sostanza che presenti pericoli per la salute o per l'ambiente o una sostanza per la quale esistono limiti di esposizione comunitari sul posto di lavoro.

Non è pertanto soltanto auspicabile ma anche dettato da misure normative essere a conoscenza delle informazioni fornite dalla scheda di sicurezza. In essa tra l'altro incontriamo le frasi di rischio che identificano la pericolosità della sostanza.

Le schede di sicurezza contengono sedici voci obbligatorie nelle quali tutta una serie di informazioni aiuta l'utilizzatore della sostanza pericolosa a maneggiarla in maniera adeguata per non arrecare danni a se stesso o all'ambiente.

Le sedici voci della scheda di sicurezza sono le seguenti:

1. Identificazione della sostanza/preparato e della società/impresa
2. Composizione/informazione sugli ingredienti
3. Identificazione dei pericoli
4. Interventi di primo soccorso
5. Misure antincendio
6. Provvedimenti in caso di dispersione accidentale
7. Manipolazione ed immagazzinamento
8. Protezione personale/controllo dell'esposizione
9. Proprietà fisiche e chimiche
10. Stabilità e reattività
11. Informazioni tossicologiche
12. Informazioni ecologiche
13. Osservazioni sullo smaltimento
14. Informazioni sul trasporto
15. Informazioni sulla normativa
16. Altre informazioni

La scheda informativa deve essere aggiornata ogni qualvolta il fabbricante, l'importatore o il distributore sia venuto a conoscenza di nuove e rilevanti informazioni sulla sicurezza e la tutela della salute e dell'ambiente; esso è tenuto a trasmettere la scheda aggiornata al fornitore.

Sono riportate di seguito, esplicitandone il significato, alcune sigle che si incontrano nelle voci della scheda di sicurezza:

BCF: *fattore di bio concentrazione;*

LC50 (Lethal Concentration to 50% of those tested): *concentrazione letale per il 50% dei sottoposti a test per inalazione;*

LD50 (Letal Dose to 50% of those tested by ingestion): *concentrazione letale per il 50% dei sottoposti a test per ingestione;*

TLV-TWA (Threshold Limit Value - Time Weighted Average): *Valore limite di soglia - Concentrazione media ponderata nel tempo, su una giornata lavorativa convenzionale di otto ore e su quaranta ore lavorative settimanali, alla quale quasi tutti i lavoratori possono essere ripetutamente esposti, giorno dopo giorno, senza effetti negativi;*

TLV-STEL (Threshold Limit Value - Short Term Exposure Limit): *Valore limite di soglia - limite per breve tempo di esposizione. Esposizione media ponderata su un periodo di 15 minuti, che non deve essere mai superata nella giornata lavorativa, anche se la media ponderata su 8 ore è inferiore al TLV. Esposizioni al valore STEL non devono protrarsi oltre i 15 minuti e non devono ripetersi per più di 4 volte al giorno. Fra esposizioni successive al valore STEL debbono intercorrere almeno 60 minuti. Un periodo di mediazione diverso dai 15 minuti può essere consigliabile se ciò è giustificato da effetti biologici osservati;*

IBE (Indice Biologico di Esposizione): *Valori del livello degli indicatori che, con elevata probabilità, possono ritrovarsi in campioni prelevati su lavoratori sani esposti a livelli di concentrazione prossimi ai TLV-TWA. Gli IBE si riferiscono ad esposizioni di otto ore per cinque giorni alla settimana. L'indicatore biologico può essere la stessa sostanza chimica o il suo metabolita o un cambiamento reversibile caratteristico indotto dalla sostanza chimica. La misura può essere effettuata sull'aria espirata, l'urina, il sangue od altri campioni biologici prelevati sul lavoratore esposto.*

La prima direttiva comunitaria (direttiva madre) riguardante il ravvicinamento delle disposizioni legislative in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose è del 26 giugno 1967: direttiva 67/548/CEE (quella riguardante i preparati pericolosi è la 73/173/CEE).

Mentre le norme di base della direttiva subiscono “modifiche” attraverso direttive figlie, le norme di carattere tecnico contenute negli allegati sono oggetto di continui adeguamenti. Al momento siamo al XXVIII adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose recepito con il Decreto 14 giugno 2002 del Ministero della salute. Di recente la Commissione delle Comunità Europee ha adottato la direttiva 2004/73/CE del 29 aprile 2004 recante ventinovesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE e ad essa devono conformarsi gli Stati membri entro il 31 ottobre 2005.

Nelle tabelle seguenti sono riportate, tratte dall'allegato I al DM 14 giugno 2002, le sostanze mutagene, identificate dalla frase di rischio R46 o R68 e dalla categoria di classificazione, secondo la valutazione CE³.

Tabella 4 - Sostanze mutagene categoria 2

Nome chimico	Note	Index N.	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
1,2-dibromo-3-cloropropano	E	602-021-00-6	96-12-8	2	R46
1,3- butadiene	D	601-013-00-x	106-99-0	2	R46
1,3,5-tris-[(2S e 2R)-2,3-epossipropil]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione	E	616-091-00-0	59653-74-6	2	R46
1,3,5tris(ossiranilmetil)-1,3,5-triazin-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione; TGIC	E	615-021-00-6	2451-62-9	2	R46
2,2'-bissirano	E	603-060-00-1	1464-53-5	2	R46
Acrilamide	D,E	616-003-00-0	79-06-1	2	R46
Acrilammidoglicolato di metile (contenente > 0,1 % di acrilammide)		607-210-00-7	77402-05-2	2	R46
Acrilammidometossiacetato di metile (contenente > 0,1 % di acrilammide)	E	607-190-00-x	77402-03-0	2	R46
Benzo(a)pirene; benzo(def)crisene		601-032-00-3	50-32-8	2	R46
Butano [1] e isobutano [2] (contenente ≥ 0,1 % butadiene (203-450-8))		601-004-01-8	106-97-8 [1] 75-28-5 [2]	2	R46
Cloruro di cadmio	E	048-008-00-3	10108-64-2	2	R46
Cromato di potassio	E	024-006-00-8	7789-00-6	2	R46
Cromato di sodio Sodio cromato	E	024-018-00-3	7775-11-3	2	R46
Dicloruro di cromile	E	024-005-00-2	14977-61-8	2	R46
Dicromato di ammonio	E	024-003-00-1	7789-09-5	2	R46
Dicromato di potassio	E	024-002-00-6	7778-50-9	2	R46
Dicromato di sodio	E	024-004-00-7	10588-01-9	2	R46
Dicromato di sodio diidrato	E	024-004-01-4	7789-12-0	2	R46
Dietilsolfato	E	016-027-00-6	64-67-5	2	R46
Esametilfosforo triamide (triamide esametilfosforica)		015-106-00-2	680-31-9	2	R46
Etilenimina, aziridina	D,E	613-001-00-1	151-56-4	2	R46
Fluoruro di cadmio	E	048-006-00-2	7790-79-6	2	R46
Ossido di etilene, ossirano Ossido di propilene	E	603-023-00-x	75-21-8	2	R46
1,2-epossipropano metilossirano	E	603-055-004	75-56-9	2	R46

3 Il numero di ogni sostanza (Index N.) è rappresentato da una sequenza numerica del tipo ABC-RST-VW-Y, dove:

- ABC rappresenta il numero atomico dell'elemento chimico più caratteristico (preceduto da uno o due zeri per completare la sequenza), o il numero della categoria convenzionale relativa alle sostanze organiche ;
- RST rappresenta il numero progressivo delle sostanze considerate nella sequenza ABC;
- VW indica la forma di cui la sostanza viene prodotta o immessa in commercio;
- Y rappresenta la cifra di controllo (check-digit) calcolata secondo il numero ISBN (International Standard Book Number)

Tabella 4 - Sostanze mutogene categoria 3

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
[(<i>m</i> -tolilossi)metil]ossirano	C	603-056-00-x	2186-25-6	3	R68
[(<i>p</i> -tolilossi)metil]ossirano	C	603-056-00-x	2186-24-5	3	R68
[(tolilossi)metil]ossirano; cresile glicidile etere	C	603-056-00-x	26447-14-3	3	R68
(+/-) @-2-[4-(6-clorochinossalin-2-ilossi)-fenilossi]propanoato di tetraidrofurfurile	E	607-373-00-4	119738-06-6	3	R68
(3-clorofenil)-(4-metossi-3-nitrofenil)metanone		606-061-00-5	66938-41-8	3	R68
(4-idrazinofenil)-N-metilmetansolfonammide, cloridrato		007-025-00-6	81880-96-8	3	R68
(9-vinilcarbazolo		613-169-006	1484-13-5	3	R68
1,2-epossi-3-fenossiopropano	E	603-067-00-x	122-60-1	3	R68
1,3- bis(2,3-epossioprossi)-benzene		603-065-00-9	101-90-6	3	R68
1,4-idrossibenzene; idrochinone		604-005-00-4	123-31-9	3	R68
1-allilossi-2,3-epossiopropano allil-glicidil-etere		603-038-00-1	106-92-3	3	R68
1-butossi-2,3-epossiopropano n-butil-glicidil-etere BGE		603-039-00-7	2426-08-6	3	R68
1-fenilazo-2-naftolo C.I. Solvent Yellow 14		611-056-006	842-07-9	3	R68
2,2'-(3,5',5',5'-tetrametil-(1,1'-bifenil)-4,4'-diil-bis(ossimetilene))-bis-ossirano		604-055-00-7	85954-11-6	3	R68
2,3-dicloropropene		602-079-00-2	78-88-6	3	R68
2,3-dinitrotoluene	E	609-050-00-3	602-01-7	3	R68
2,3-epossiopropan-1-olo	E	603-063-00-8	57044-25-4	3	R68
2,3-epossiopropan-1-olo; glicidolo	E	603-143-00-2	556-52-5	3	R68
2,4-dinitrotoluene	E	609-007-00-9	121-14-2	3	R68
2,5-dinitrotoluene	E	609-055-00-0	619-15-8	3	R68
2,6-dinitrotoluene	E	609-049-00-8	606-20-2	3	R68
2,metil-m-fenilendiamina; toluene-2,6-diamina		612-111-00-7	823-40-5	3	R68
2-aminofenolo		612-033-00-3	95-55-6	3	R68
2-metossi-anilina; o-anisidina	E	612-035-00-4	90-04-0	3	R68
3,4-dinitrotoluene	E	609-051-00-9	610-39-9	3	R68
3,5-dinitrotoluene	E	609-052-00-4	618-85-9	3	R68
4,4-diaminodifenilmetano	E	612-051-00-1	101-77-9	3	R68
4'-etossi-2-benzimidazol-anilide		616-073-00-2	120187-29-3	3	R68
4-aminofenolo		612-128-00-x	123-30-8	3	R68
4-nitrosofenolo		604-042-00-6	104-91-6	3	R68
5-(2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidropirimidin)-3-fluoro-2-idrossimetiltetraidrofurano		616-089-00-x	41107-56-6	3	R68
5-allil-1,3-benzodiossolo; safrolo	E	605-020-00-9	94-597	3	R68
Azobenzene; difenildiazene	E	611-001-00-6	103-33-3	3	R68
Benomil(ISO); 1-(butilcarbammol)benzimidazol-2-ilcarbammato di metile		613-049-00-3	17804-35-2	3	R68
Bis(7-acetammido-2-(4-nitro-2-ossifenilazolo)-3-solfonato-1-naftoloato)cromato(1-)di trisodio		024-012-00-0		3	R68

Segue: Tabella 4 - Sostanze mutagene categoria 3

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
Bromometano; metilbromuro		602-002-00-2	74-83-9	3	R68
Bromuro di 1-etil-1-metilmorfolinio		612-182-00-4	65756-41-4	3	R68
Bromuro di 1-etil-1-metilpirrolidinio		612-183-00-x	69227-51-6	3	R68
Carbendazina (ISO); benzimidazol-2-il carbammato di metile		613-048-00-8	10605-21-7	3	R68
Cicloesimide	E	613-140-00-8	66-81-9	3	R68
Cloridrato di fenilidrazina [3]	E	612-023-00-9	27140-08-5 [3]	3	R68
Cloruro di fenilidrazina [2]	E	612-023-00-9	59-88-1 [2]	3	R68
Crisene		601-048-00-0	218-01-9	3	R68
Crotonaldeide[1] 2-butenale[1] (E)-2-butenale[2]		605-009-00-9	4170-30-3[1]	3	R68
(E)-crotonaldeide[2]		605-009-00-9	123-73-9[2]	3	R68
Dimetilsolfato	E	016-023-00-4	77-78-1	3	R68
Dinitrotoluene; dinitrotoluene, tecnico	E	609-007-00-9	25321-14-6	3	R68
DNOC; 4,6-dinitro- <i>o</i> -cresolo		609-020-00-x	534-52-1	3	R68
Fenildrazina [1]	E	612-023-00-9	100-63-0 [1]	3	R68
Fenthion (ISO); tiofosfato di O,O dimetile e O-(4-metiltio- <i>m</i> -tolile)		015-048-00-8	55-38-9	3	R68
Fosfamidone, (2-cloro-3-dietilamino-1-metil-3-oxo-prop-1-en-il)-dimetil-fosfato		015-022-00-6	13171-21-6	3	R68
Furano	E	603-105-00-5	110-00-9	3	R68
Gliossale...%; etandiale...%	B	605-016-00-7	107-22-2	3	R68
Metil estere dell'acido 2-(isocianatosolfonilmetil) benzoico		615-023-00-7	83056-32-0	3	R68
<i>m</i> -fenilendiamina		612-147-00-3	108-45-2	3	R68
<i>m</i> -fenilendiamina; dicloridrato		612-148-00-9	541-69-5	3	R68
Miscela di: 4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenolo; 4-allil-6-[3-[6-[3-(4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenossi)-2-idrossipropil]-4-allil-2-(2,3-epossipropil)fenossi]-2-idrossipropil]-4-allil-2-(2,3-epossipropil)fenolo; 4-allil-6-[3-(4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenossi)-2-idrossipropil]-2-(2,3-epossipropil)fenolo; 4-allil-6-[3-[6-[3-(4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenossi)-2-idrossipropil]-4-allil-2-(2,3-epossipropil)fenossi]-2-idrossipropil]-2-(2,3-epossipropil)fenolo		603-165-00-2		3	R68
Miscela di: N-[3-idrossi-2-(2-metil-acriloilammino-metossi)-propossimetil]-2-metil-acrilammide; N-[2,3-bis-(2-metil-acriloilammino-metossi)-propossimetil]-2-metilacrilammide; metacrilammide; 2-metil-N-(2-metil-acriloilammino-metossi-metil)-acrilammide; N-(2,3-diidrossi-propossimetil)2-metil-acrilammide		616-057-00-5		3	R68

Segue: Tabella 4 - Sostanze mutagene categoria 3

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
Monocrotofoso (ISO); fosfato di metile e 1-metil-2-(metilcarbamoil) vinile		015-072-00-9	6923-22-4	3	R68
N,N,N',N'-tetraglicidil-4,4'-diammino-3,3'-dietildifenilmetano		612-171-00-4	130728-76-6	3	R68
<i>o</i> -fenilendiamina		612-145-00-2	95-54-5	3	R68
<i>o</i> -fenilendiamina, dicloroidrato		612-146-00-8	615-28-1	3	R68
Ossido di 2,3-epossipropile e <i>o</i> -tolile	C	603-056-00-x	2210-79-9	3	R68
Pentaossido di divanadio; vanadio pentossido		023-001-00-8	1314-62-1	3	R68
Pirogallolo; 1,2,3-triidrossibenzene		604-009-00-6	87-66-1	3	R68
Prodotto di condensazione UVCB di: cloruro di tetrachis-idrossimetilfosfonio, urea e C ₁₆₋₁₈ sego-alchilammina idrogenata distillata		015-179-00-0	166242-53-1	3	R68
Solfato di fenilidrazina (2:1) [4]	E	612-023-00-9	52033-74-6 [4]	3	R68
Tiofanate-metil(ISO)		006-069-00-3	23564-05-8	3	R68
Tiram; (bis dimetilcarbamoil) disolfuro ⁴		006-005-00-4	137-26-8	3	R68
Tricloroetilene		602-027-00-9	79-01-6	3	R68
Trifluoroiodometano		602-086-00-0	2314-97-8	3	R68
Ziram; bis(N,N-dimetil-ditiocarbammato) di zinco ⁴		006-012-00-2	137-30-4	3	R68

Legenda delle note relative all'identificazione, classificazione ed etichettatura delle sostanze:

Nota B: Talune sostanze (acidi, basi, ecc.) vengono immesse in commercio in soluzione acquosa a diverse concentrazioni e richiedono pertanto un'etichettatura diversa poiché i rischi variano in funzione della concentrazione.

Per le sostanze dell'allegato I accompagnate dalla nota B viene utilizzata una denominazione generale del tipo: "acido nitrico.%". In questo caso, il fabbricante o qualsiasi altra persona che commercializza tale sostanza in soluzione acquosa deve indicare sull'etichetta la concentrazione della soluzione in percentuale.

Esempio: acido nitrico 45%.

La concentrazione espressa in percentuale viene sempre intesa peso/peso, salvo altre indicazioni.

E' ammesso l'uso di dati supplementari (ad es. peso specifico, gradi Baumè) o di frasi descrittive (ad. Es. fumante o glaciale).

Nota C: Alcune sostanze organiche possono essere commercializzate sia in forma isomerica specifica, sia come miscela di più isomeri. Pertanto nell'allegato I viene talvolta utilizzata una denominazione generale del tipo: "xilenolo".

In questo caso, il fabbricante o qualsiasi altra persona che immette tale sostanza sul mercato deve specificare sull'etichetta se si tratta di un isomero specifico a) o di una miscela di isomeri b).

Esempi: a) 2,4 dimetilfenolo

b) xilenolo (miscela di isomeri).

Nota D: Talune sostanze che tendono spontaneamente alla polimerizzazione o decomposizione si riscontrano generalmente sul mercato sotto forma stabilizzata. E' appunto sotto questa forma che sono elencate nell'allegato I della presente direttiva.

Tuttavia, tali sostanze sono a volte immesse in commercio sotto forma non stabilizzata. In questo caso il fabbricante o qualsiasi altra persona che le immette in commercio deve specificare sull'etichetta il nome della sostanza seguito dalla dicitura "non stabilizzata".

Esempio: acido metacrilico (non stabilizzato).

Nota E Alle sostanze aventi effetti specifici sulla salute delle persone (cfr. capitolo 4 dell'allegato VI), classificate come cancerogene, mutagene e/o tossiche per il ciclo riproduttivo, appartenenti alle categorie 1 o 2, viene attribuita la nota E se sono classificate anche come altamente tossiche (T+), tossiche (T) o nocive (Xn). Per dette sostanze, le frasi di rischi R20, R21, R22, R232, R24, R25, R26, R27, R28, R39, R68 (nocivo), R48, R65 e tutte le combinazioni di queste frasi di rischio devono essere precedute dalla parola anche.

Esempi: R45-23 "Può causare il cancro. Anche tossico per inalazione."

R 46-27/28 "Può causare danni genetici ereditari. Anche altamente tossico a contatto con la pelle e per ingestione.

4 Nella direttiva 2004/73/CE il Tiram e lo Ziram non sono più classificati come Muta CA₃ R 68.

Una volta recepita la direttiva 2004/73/CE recante ventinovesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE le tabelle su indicate subiranno variazioni.

In particolare due sostanze indicate in categoria 3, Benomil e Carbendazina, sono state classificate in categoria 2, il Tiram e lo Ziram non sono più classificati Muta Cat. 3 R68 ed in categoria 2 sono state aggiunte nuove sostanze tra cui il benzene, il solfato di cadmio, il triossido di cromo, il 2-nitrotouene; pertanto alle sostanze contenute nelle tabelle 4 e 4a si aggiungeranno quelle contenute nelle tabelle 5 e 5a presenti in allegato.

Impiego degli agenti mutageni

Gli agenti mutageni sono presenti in diversi settori lavorativi. Oltre quelli relativi alla specifica produzione dell'agente mutageno stesso incontriamo altre realtà produttive che invece li utilizzano come materie prime, come intermedi di reazione o sottoprodotti. E' così che passiamo dal settore agricolo alla industria di produzione e trasformazione della gomma, dalla produzione di materie plastiche a quella di tessuti sintetici, dagli esplosivi e munizioni, alla concia delle pelli, dalla produzione di schiume poliuretaniche o di resine epossidiche, alla produzione di tinture o solventi e relativo impiego.

In particolare ad esempio possiamo incontrare in agricoltura, come agenti mutageni di categoria 2, l'1,2-dibromo-3-cloropropano, usato come nematocida, o il cloruro di cadmio utilizzato come fungicida per i terreni erbosi non da pascolo.

Passando invece a quelli di categoria 3 possiamo trovare il **quizalofop-P**, (+/-) ®-2-[4-(6-clorochinossalin-2-ilossi)-fenilossi]propanoato di tetraidrofurfurilico, utilizzato come erbicida o il **difenildiazene**, azobenzene, utilizzato come acaricida. Ancora come acaricida ed insetticida in genere possiamo trovare il **bromometano**, il **DNOC**, 4,6-dinitro-*o*-cresolo, il **fosfamidone**, (2-cloro-3-dietilamino-1-metil-3-oxo-prop-1-en-il)-dimetil-fosfato, il **monocrotofos**, fosfato di metile e 1-metil-2-(metilcarbammioil) vinile.

Come fungicida abbiamo il **benomil**, il 1-(butilcarbammioil)benzimidazol-2-ilcarbammato di metile, la **carbendazina**, benzimidazol-2-ilcarbammato di metile, la **cicloesimide**, il **tiofanate-metil**, il **tiram**, (bis dimetilcarbammioil) disolfuro, lo **ziram**, bis(N,N-dimetil-ditiocarbammato) di zinco. Lo ziram inoltre si incontra come acceleratore nella industria di trasformazione della gomma mentre il tiram può essere presente nel processo di vulcanizzazione della gomma o additivo negli oli lubrificanti. Ricordo che il tiram e lo ziram con la direttiva 2004/73/CE non sono più classificati come Muta Cat. 3 R68. Ancora, come insetticida possiamo incontrare il **fenthion**, tiofosfato di O,O dimetile e O-(4-metiltio-*m*-tolile). Lo stesso furano è presente come intermedio nella produzione di erbicidi e prodotti farmaceutici.

Per quando riguarda l'industria della gomma sintetica possiamo trovare l'1,3-butadiene quale agente mutageno di categoria 2 utilizzato come monomero nella manifattura della gomma sintetica soprattutto per le gomme stirene butadiene (SBR), polibutadiene (BR), acrilonitrile butadiene e lattice (NBR) o polimeri come acrilonitrile butadiene e stirene (ABS).

Nella produzione di materie plastiche, di resine, di tessuti sintetici possiamo trovare l'**acrilammide**, utilizzata anche nelle tinture, nella produzione di gel per elettroforesi o impiegata come flocculante nella depurazione delle acque. Sempre nel settore

della produzione di materie plastiche possiamo avere la presenza di esametilfosforamide, come stabilizzante, e di etilenimina.

Nella fabbricazione di fiammiferi, di fuochi artificiali o di coloranti tessili e per le pelli possiamo trovare il cromato e bicromato di potassio così come nella concia delle pelli o nella conservazione del legno o nella industria dei colori possiamo trovare il cromato di sodio o il dicromato di sodio. In litografia o nella fotoincisione possiamo trovare il dicromato di ammonio così come nella produzione di speciali mordenti o catalizzatori.

Per la produzione di resine epossidiche sono utilizzati ad esempio l'1,4 idrossibenzeno o l'1-butossi-2,3-epossipropano. Come solvente o emulsionante troviamo poi l'1-allilossi 2,3 epossipropano.

Il 2,4 dinitrotoluene e il 2,6 dinitrotoluene possono essere utilizzati come intermedi nella produzione di schiume poliuretatiche. Si possono incontrare anche nella produzione di munizioni o esplosivi o nella produzione di tinture.

Nella produzione di tinture e cosmetici in genere possiamo ritrovare il 2 aminofenolo o la 2-metossi-anilina o la m-fenilendiammina o l'o-fenilendiammina o il pirogallolo usato come agente antibatterico.

Mentre il tricloroetilene è impiegato come solvente multiuso nella sgrassatura chimica dei metalli, smacchiatura dei tessuti o solvente di resine, bitume, inchiostri ecc..

BIBLIOGRAFIA del capitolo

- DECRETO LEGISLATIVO 19 settembre 1994 n. 626 (Attuazione delle direttive 89\391\CEE, 89\654\CEE, 89\655\CEE, 89\656\CEE, 90\269\CEE, 90\270\CEE, 90\394\CEE, 90\679\CEE, 93\88\CEE, 97\42\CEE e 99\38\CEE riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro).
- DECRETO LEGISLATIVO 3 febbraio 1997, n. 52 (Attuazione della direttiva 92/32/CEE concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose).
- DECRETO MINISTERO SANITA' del 4 aprile 1997 - applicazione dell'art. 25, commi 1 e 2, del decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52, concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose, relativamente alla scheda informativa in materia di sicurezza.
- DECRETO MINISTERO SANITÀ 28 aprile 1997 (Attuazione dell'art. 37, commi 1 e 2, del decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52, concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose).
- DECRETO LEGISLATIVO n. 285/1998 - Attuazione di direttive comunitarie in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura dei preparati pericolosi, a norma dell'art. 38 della legge 24 aprile 1998, n. 128.
- DECRETO LEGISLATIVO del 25 febbraio 2000 n. 66 -"Attuazione delle direttive 97/42/CE e 1999/38/CE, che modificano la direttiva 90/394/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro"

- DECRETO MINISTERO SANITA' 26 gennaio 2001 (Disposizioni relative alla classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose in recepimento alla direttiva 2000/32/CE).
- DECRETO LEGISLATIVO 2 febbraio 2002, n. 25 (Attuazione della direttiva 98/24/CE sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro).
- DECRETO MINISTERO DELLA SALUTE 14 giugno 2002 che recepisce la direttiva 2001/59/CE recente XXVIII° adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CE in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose (G.U. n. 244 del 17 ottobre 2002).
- DECRETO MINISTERO DELLA SALUTE 7 settembre 2002 che recepisce la direttiva 2001/58/CE riguardante le modalità della informazione su sostanze e preparati pericolosi immessi in commercio (G.U. n. 252 del 26 ottobre 2002).
- DECRETO LEGISLATIVO 14 marzo 2003, n. 65 (Attuazione delle direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi).
- DIRETTIVA 2004/37/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro.
- DIRETTIVA 2004/73/CE (e sua rettifica) della Commissione del 29 aprile 2004, recante ventinovesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose.

ASPETTI GENERALI DELLA PREVENZIONE

Le norme che regolano l'utilizzo "sicuro" degli agenti chimici nel nostro paese, derivano sostanzialmente da recepimenti della legislazione europea, nel tempo aggiornano ed integrano il quadro normativo di riferimento.

Per poter esaminare i cosiddetti "aspetti generali" appare indispensabile riferirsi alle normative riportate alla fine del presente paragrafo; specificamente all'allegato a) per ciò che riguarda le misure generali di prevenzione relativamente agli agenti chimici ed all'allegato b) per quanto riguarda le normative specifiche per l'utilizzo di agenti cancerogeni e mutageni negli ambienti di lavoro.

In particolare per ciò che riguarda l'utilizzo di agenti cancerogeni e mutageni negli ambienti di lavoro, l'ultima direttiva europea 2004/37 da un lato riafferma alcuni punti già consolidati, dall'altro ne integra o amplia altri aspetti, per tutto quello che riguarda gli obblighi dei datori di lavoro con la seguente finalità di:

- riduzione e sostituzione dei vari agenti;
- evitare o ridurre l'esposizione;
- fornire informazioni all'autorità competente;
- valutazione dell'esposizione prevedibile e non prevedibili;
- accesso alle zone a rischio;
- misure igieniche e di protezione civile;
- informazione e formazione dei lavoratori;
- consultazione e partecipazione.

Fornisce inoltre altre importanti disposizioni concernenti la sorveglianza sanitaria, la tenuta della documentazione, i valori limite.

Misure generali per il "rischio chimico"

Il riferimento alle misure generali di tutela applicabili al rischio che stiamo esaminando è contenuto in primis nell'art.3 del 626/94 - che risulta in verità assai generico in quanto riguarda TUTTI i rischi - ma principalmente dall'art.4 del 277/91 e nell'art.72-quinquies del 25/2002 (nuovo Titolo VII bis del 626/94) che delineano con maggiore completezza la fattispecie.

Uno specifico aggiornamento in tema di prevenzione da agenti cancerogeni e mutageni è stato apportato dal D.Lgs. 66/2000, attuazione delle direttive 97/42/CE e 1999/38/CE, che modificano la direttiva 90/394/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro.

Il primo passo fondamentale, propedeutico al tutto, è la stesura del "documento di valutazione del rischio", senza il quale non è possibile attuare alcuna misura seria di prevenzione.

La stesura del documento, come è noto, è **compito del Datore di lavoro** che lo redige in collaborazione con i soggetti individuati dalla normativa, che sono il Responsabile del servizio di prevenzione e protezione, il medico competente, nei casi in cui sia obbligatoria la sorveglianza sanitaria, con la previa consultazione con il rappresentante dei lavoratori per la sicurezza.

Le normative sopra riferite, degli anni novanta, senza modificare i relativi articoli dei DPR 547/55 e 303/56, degli anni cinquanta, **impongono ai datori di lavoro**, ai

dirigenti nonché ai preposti che esercitano, dirigono e sovrintendono alle attività nell'ambito delle proprie attribuzioni e competenze:

- di attuare misure di igiene previste nella normativa;
- di informare i lavoratori dei rischi specifici cui sono esposti e portare a loro conoscenza i modi di prevenire i danni derivanti dai rischi predetti
- di fornire ai lavoratori i necessari mezzi di protezione
- di disporre, se del caso esigendolo, che i singoli lavoratori osservino le misure di igiene ed usino i mezzi di protezione messi a loro disposizione.

Tutto ciò, anche se risale ai primi anni cinquanta, non deve meravigliare in quanto la prevenzione dei rischi per la salute e la promozione della salute è un obbligo generale presente già nella Costituzione (articoli 32, 35 e 41) e, nel del Codice Civile all'art.2087 che recita:

“L'imprenditore è tenuto ad adottare nell'esercizio dell'impresa le misure che, secondo la particolarità del lavoro, l'esperienza e la tecnica, sono necessarie a tutelare l'integrità fisica e la personalità morale dei prestatori d'opera”.

Il documento di valutazione del rischio: agenti cancerogeni e mutageni

Nel caso di specie la presenza di agenti chimici, in particolare cancerogeni o mutageni nell'ambiente lavorativo, obbliga il datore di lavoro ad effettuare una valutazione del rischio espositivo per poi poter adottare le adeguate misure di prevenzione e protezione.

I risultati della valutazione devono essere riportati nel documento di valutazione con la specificazione:

- dei criteri adottati per tale valutazione;
- delle misure di prevenzione e protezione applicate;
- di quelle previste e del programma per la loro attuazione;
- e naturalmente dell'identificazione di eventuali lavoratori esposti.

Come viene, però, determinata la pericolosità dell'esposizione ad una sostanza cancerogena o mutagena?

In linea generale essa è determinata da tutta una serie di parametri, tra i quali i più significativi sono:

- le caratteristiche chimico-fisiche (stato di aggregazione, tensione di vapore, punto di ebollizione, granulometria, ecc.);
- la temperatura alla quale la sostanza viene impiegata nella reazione chimica;
- il modo in cui viene utilizzata (ciclo chiuso, sotto cappa, ecc.);
- la quantità;
- la concentrazione;
- la durata delle operazioni;
- la frequenza di esecuzione delle operazioni;
- le vie di assorbimento.

Non è, ovviamente, sufficiente limitarsi ad esaminare i parametri sopra riportati ma la “valutazione” deve obbligatoriamente tenere conto, anche di altri parametri, quali quelli tossicologici, epidemiologici, di rilevazione e controllo, ed a tal proposito si segnala che per valutare l’esposizione dei lavoratori ed individuare le misure valide ed efficaci è necessaria una determinazione quantitativa analitica della sostanza cancerogena o mutagena presente come previsto *dalla circolare del Ministero del Lavoro del 7 agosto 1995 n.102*; risulta altresì obbligatorio effettuare una nuova valutazione del rischio in occasione di modifiche delle situazioni di fatto (metodiche, attrezzature, impianti etc..) ai fini della sicurezza e della salute sul lavoro e, in ogni caso, trascorsi tre anni dall’ultima valutazione effettuata.

E’ da notare che con D.M. del 31 maggio 1999 il Ministero del Lavoro ha individuato le lavorazioni per le quali è vietata la fornitura di lavoro temporaneo, tra queste sono inserite le lavorazioni che espongono agli agenti cancerogeni o mutageni di cui al titolo VII del D.Lgs. n.626/1994

SCHEMA OPERATIVO DELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO

IDENTIFICAZIONE DEL PERICOLO

VALUTAZIONI QUALITATIVE

Esposizione per via inalatoria
Esposizione per via cutanea

VALUTAZIONE DELL’ESPOSIZIONE

Scelta metodo analitico
Esposizione inalatoria
Esposizione cutanea
Indicatori biologici di esposizione

Riportiamo integralmente l'articolo di riferimento

VALUTAZIONE DEL RISCHIO (ART. 63, D.LGS. N. 626/1994)

Per qualsiasi attività che possa comportare la presenza di agenti cancerogeni o mutageni nell'ambiente di lavoro, si deve effettuare una valutazione del rischio espositivo al fine di prendere le adeguate misure di prevenzione e protezione.

I risultati della valutazione devono essere riportati in un documento con la specificazione dei criteri adottati per tale valutazione, delle misure di prevenzione e protezione applicate e/o previste e del programma per la loro attuazione. La valutazione del rischio deve comprendere:

a) analisi del processo:

- collocazione del prodotto, stato di aggregazione, concentrazione e forma (libero o in miscele);
- valutazione tecnologica dell'impianto;
- quantità degli agenti cancerogeni o mutageni presenti;

b) identificazione delle proprietà intrinseche:

- caratteristiche chimico-fisiche del prodotto;
- vie di assorbimento e metabolismo;
- proprietà tossicologiche;
- studi epidemiologici;

c) caratterizzazione dell'esposizione:

- nella valutazione del rischio si deve tener conto di tutte le esposizioni rilevanti, comprese quelle per via cutanea;
- la misurazione dell'esposizione, sia acuta che cronica, deve essere effettuata con controlli ambientali e/o con dosimetri personali;
- per l'eventuale conferma dell'esposizione verranno utilizzati, se disponibili, indicatori biologici.

Per quanto riguarda la determinazione dell'esposizione verranno definiti:

- i controlli ambientali:
 - individuazione dei punti di emissione da sottoporre a monitoraggio;
 - sistema di misurazione (tecnica analitica);
 - tempi e frequenza;
 - controlli personali (dosimetri);
 - posizione di lavoro, numero di esposti;
 - indicatori biologici di esposizione.

In base ai risultati ottenuti, verrà stabilita, da un lato una programmazione del controllo ambientale per la definizione dell'esposizione, dall'altro un programma di conferma dell'esposizione mediante accertamenti sanitari (indicatori biologici);

c) sorveglianza sanitaria:

- controllo sanitario;
- indicatori di danno;
- indicatori di esposizione;
- statistiche su gruppi omogenei;

e) stima del rischio

Sono state predisposte numerose linee guida sul modo di predisporre tale documento; anche se una sua trattazione al riguardo esula da questa sede, risulta utile ricordare che nella valutazione dei rischi l'identificazione dei "pericoli" rappresenta la prima fase per una disamina completa di tutti i fattori potenzialmente capaci di provocare un danno per la salute.

In questa prima fase bisogna stilare la lista di tutte le sostanze o preparati che ven-

gono o possono essere utilizzati e per ciascuno di essi è necessario raccogliere il maggior numero di informazioni; si deve poi passare alla valutazione dell'esposizione vera e propria con l'effettuazione di analisi preliminari delle modalità di utilizzo dell'agente nell'attività lavorativa, delle caratteristiche chimico-fisiche delle stesse sostanze; in definitiva si tratta di operare una valutazione qualitativa e quantitativa dell'esposizione.

Tornando agli aspetti generali segnaliamo che per poter procedere nella discussione appare opportuno effettuare alcune considerazioni.

Le variabili sottintese agli "inquinanti" sono molteplici, come diverse possono essere le modalità per ridurre la possibilità di esposizione e quindi le modalità degli interventi.

Gli interventi possono essere suddivisi in quattro tipi:

- sulla sorgente "inquinante";
- sull'organizzazione del lavoro etc..;
- sulla diffusione degli "inquinanti";
- direttamente sull'esposto.

A) Gli interventi sulla sorgente consistono in:

- sostituzione dell'agente
- riduzione dell'agente

E' previsto l'obbligo della sostituzione del prodotto cancerogeno, qualora possibile, diversamente si dovrà cercare di sostituirlo con una sua forma meno tossica, Nel caso in cui ciò non risulti possibile, è obbligatoria, laddove attuabile, la riduzione" intesa come l'obbligo alla minima quantità; sempre ove sussistano le condizioni pervenire alla scelta del ciclo chiuso e di tecnologie produttive alternative. Infatti vige comunque l'obbligo a carico del datore di lavoro di utilizzare tecnologie e cicli produttivi che consentono il verificarsi di un rischio inferiore.

Per quanto riguardo l'obbligo, ove possibile, del ciclo chiuso è facilmente intuibile la motivazione esponendo, tale situazione, il lavoratore al "pericolo" solo nel caso di fuoriuscita accidentale o durante operazioni elementari che comportano la temporanea sospensione delle segregazioni del circuito; per "tecnologie produttive alternative" si devono intendere tutte quelle operazioni di "robotizzazione" della lavorazione che permettono di tenere a maggior distanza l'agente dal lavoratore stesso.

SCHEMA OPERATIVO

- sostituire la sostanza cancerogena e/o mutagena con altre sostanze meno pericolose o non pericolose, evitandone e riducendone l'utilizzo;
- realizzare il ciclo chiuso qualora sia impossibile la sostituzione, in modo tale che la produzione e l'uso della sostanza cancerogena e/o mutagena avvenga in condizioni da non esporre i lavoratori;
- ridurre il livello di esposizione dei lavoratori al più basso valore tecnicamente possibile se il sistema chiuso è irrealizzabile.

B) Gli interventi sull'organizzazione e diffusione consistono in:

- Informazione e formazione
- Ritmi di produzione e tempi di esposizione
- Manutenzione programmata
- Valutazioni su esposizioni non prevedibili e particolari

Il primo punto risulta fondamentale ed appare la chiave di svolta per una corretta applicazione del D.Lgs. 626/94; si tratta di uno dei migliori strumenti di difesa contro i prodotti pericolosi.

I lavoratori dovranno essere preventivamente e costantemente informati e formati in merito ai rischi specifici cui possono essere esposti durante lo svolgimento delle loro mansioni.

Tale formazione-informazione non deve limitarsi ad una semplice affissione negli ambienti di lavoro della segnaletica e degli estratti delle norme che riguardano il rischio cancerogeno e/o mutageno, ad una, seppure, corretta classificazione ed 'etichettatura degli impianti, dei contenitori, e degli imballaggi, etc. ma deve portare ad una vera e propria sensibilizzazione di tutti gli addetti circa la presenza del rischio cancerogeno e/o mutageno.

Deve portare inoltre alla conoscenza degli specifici rimedi da porre in essere costantemente come precauzioni per evitare l'esposizione, per l'attuazione di norme igieniche, nonché alla necessità/obbligatorietà dell'utilizzo dei mezzi di protezione individuale.

I ritmi di produzione e tempi d'esposizione devono tenere conto del fattore umano - esempio la fatica fisica o il livello d'attenzione - il ripetersi delle operazioni, nonché del corretto utilizzo degli impianti esistenti, riducendo al minimo possibile il numero dei lavoratori esposti.

Non crediamo che ci sia nulla d'aggiungere relativamente al concetto di "manutenzione programmata" in quanto ci si riferisce a norme di buona conduzione di per sé già obbligatorie; per quanto riguarda, invece, la valutazione di non prevedibili esposizioni è necessario studiare e prevedere criticità le più disparate nella lavorazione da ricollegarsi ad "incidenti" per limitare al massimo una possibile esposizione.

C) direttamente sull'esposto

Gli interventi direttamente sull'esposto non sono altro che interventi diretti sul lavoratore e sono da ricollegare a :

- *Dispositivi di protezione individuale;*
- *Comportamenti del soggetto;*
- *Sorveglianza sanitario;*

Riguardo al primo risulta chiaro l'obbligo, di indossare i DPI in tutte le situazioni previste che lo richiedano e, riguardo al secondo, esso si ricollega sia a norme generali di buon comportamento che vanno utilizzate nelle diverse situazioni ma, soprattutto, a norme scaturite da una corretta informazione/formazione sui rischi cui si va incontro non attenendosi a determinati comportamenti.

SCHEMA SULLE MISURE GENERALI DI PREVENZIONE

- **Valutazione** dei rischi per la salute e la sicurezza
- **Eliminazione e/o riduzione** dei rischi
- **Programmazione** delle prevenzione
Condizioni tecniche, produttive ed organizzazione, influenza dei fattori dell'ambiente di lavoro
- **Rispetto** dei principi ergonomici della concezione dei posti di lavoro, nella scelta della attrezzature e nella definizione dei metodi di lavoro e di produzione
- **Priorità** delle misure di protezione collettiva rispetto alle misure di protezione individuale
- **Controllo sanitario** dei lavoratori in funzione dei rischi specifici
- **Allontanamento** del lavoratore dall'esposizione al rischio, per motivi sanitari inerenti la sua persona
- **Informazione, formazione , consultazione e partecipazione** dei lavoratori, ovvero dei loro rappresentanti
- **Istruzioni** adeguate ai lavoratori

Per quanto riguarda la sorveglianza sanitaria si rimandando per intero alle linee guida relative alla protezione da agenti cancerogeni e/o mutageni di cui al Coordinamento Tecnico per la sicurezza nei luoghi di lavoro delle Regioni e delle Province del 2002 che rimettiamo integralmente su floppy-disk insieme alla normativa specifica, riteniamo opportuno segnalare l'articolo relativo alla "sorveglianza sanitaria" nei soggetti esposti a questo specifico **rischio senza** nulla aggiungere.

Capo III - SORVEGLIANZA SANITARIA

Art. 69. - Accertamenti sanitari e norme preventive e protettive specifiche

1. I lavoratori per i quali la valutazione di cui all'art. 63 ha evidenziato un rischio per la salute sono sottoposti a sorveglianza sanitaria.
2. Il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure preventive e protettive per singoli lavoratori sulla base delle risultanze degli esami clinici e biologici effettuati.
3. Le misure di cui al comma 2 possono comprendere l'allontanamento del lavoratore secondo le procedure dell'art. 8 del decreto legislativo 15 agosto 1991, n. 277.
4. Ove gli accertamenti sanitari abbiano evidenziato, nei lavoratori esposti in modo analogo ad un stesso agente, l'esistenza di un'anomalia imputabile a tale esposizione, il medico competente ne informa il datore di lavoro.
5. A seguito dell'informazione di cui al comma 4 il datore di lavoro effettua:
 - a) una nuova valutazione del rischio in conformità all'art. 63;
 - b) ove sia tecnicamente possibile, una misurazione della concentrazione dall'agente in aria, per verificare l'efficacia delle misure adottate.
6. Il medico competente fornisce ai lavoratori adeguate informazioni sulla sorveglianza sanitaria cui sono sottoposti, con particolare riguardo all'opportunità di sottoporsi ad accertamenti sanitari anche dopo la cessazione dell'attività lavorativa.

Ci troviamo quindi di fronte ad un vincolo normativo che impone la sorveglianza sanitaria sui lavoratori esposti a cancerogeni. Le indicazioni che possono essere fornite sono le seguenti:

- il controllo sanitario, completo di indagine anamnestica accurata e di esame clinico, particolarmente mirato sugli organi bersaglio, se noti, del cancerogeno cui il lavoratore è esposto, va effettuato almeno una volta all'anno;
- la visita medica potrà, se ritenuto necessario, essere integrata da accertamenti complementari;
- in occasione di tale controllo sarà rinnovata ai lavoratori l'informazione sul significato e sui limiti della sorveglianza sanitaria stessa, sui fattori favorevoli all'instaurarsi della malattia, sul riconoscimento precoce dei sintomi ad essa riferibili, sul corretto uso dei mezzi di protezione personale, sulle corrette procedure di lavoro, etc.

Questo terzo elemento è quello che a nostro avviso è il più pregnante dal punto di vista delle reali ricadute in termini di efficacia preventiva.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO

ALLEGATO A

1.1.1.1.1 Articoli di riferimento per le misure di prevenzione

Articolo 3 del D.Lgs.626/94

- Eliminazione dei rischi in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso tecnico e , ove ciò non è possibile, loro riduzione al minimo (lett. b)
- riduzione dei rischi alla fonte (lett. c)
- programmazione della prevenzione mirando ad un complesso che integra in modo coerente nella prevenzione le condizioni tecniche produttive e organizzative dell'azienda nonché l'influenza dei fattori dell'ambiente di lavoro (lett. d)
- sostituzione di ciò che è pericoloso con ciò che non lo è (lett. e)
- rispetto dei principi ergonomici nella concezione dei posti di lavoro.....(lett. f)
- priorità delle misure di protezione collettiva rispetto alle misure di protezione individuale (lett. g)
- limitazione del numero di lavoratori che sono o che possono essere esposti al rischio (lett. h)
- utilizzo limitato degli agenti chimici... (lett. i)
- controllo sanitario...(lett. l)
- allontanamento del lavoratore dall'esposizione al rischio, per motivi sanitari inerenti la sua persona (lett. m)
- misure igieniche (lett. n)
- misure di protezione collettiva o individuale (lett. o)
- misure di emergenza ... (lett. p)
- uso di segnali di avvertimento e sicurezza (lett. q)
- regolare manutenzione di ambienti, attrezzature, macchine ed impianti...(lett. r)
- informazione, formazione, consultazione e partecipazione dei lavoratori ovvero dei loro rappresentanti..(lett. s)
- istruzioni adeguate ai lavoratori (lett. t)

Articolo 72-quinques del D.Lgs 25/2002 (nuovo Titolo VIII bis del D.Lgs 626/94

- progettazione e organizzazione dei sistemi di lavorazione sul luogo di lavoro (art.72-quinques, comma 1, lett. a)
- fornitura di attrezzature idonee per il lavoro specifico e relative procedure di manutenzione adeguate (lettera b)
- riduzione al minimo dei lavoratori che sono o potrebbero essere esposti (lett. c)
- riduzione al minimo della durata e dell'intensità dell'esposizione (lett. d)
- misure igieniche adeguate (lett. e)
- riduzione al minimo della quantità di agenti presenti sul luogo di lavoro in funzione delle necessità della lavorazione (lett. f)
- metodi di lavoro appropriati comprese le disposizioni che garantiscono la sicurezza nella manipolazione, nell'immagazzinamento e nel trasporto sul luogo di lavoro di agenti chimici (lett. g)

1.1.1.1.1.1 Articolo 4 del D.Lgs.277/91

- controllo dell'esposizione dei lavoratori mediante la misurazione dell'agente. La campionatura, la misurazione dell'agente e la valutazione dei risultati si effettuano con modalità e metodi previsti per ciascun agente. Tali modalità e metodi sono aggiornati periodicamente con decreto del Presidente del Consiglio dei ministri...in base alle direttive CEE, nonché in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso scientifico e tecnologico (lett. d)

- misure da attuare quando sia superato un valore limite per identificare le cause del superamento ed ovviarvi (lett. e)
- misure tecniche di prevenzione (lett. f)
- misure di protezione collettiva (lett. g)
- misure di protezione comportanti l'applicazione di procedimenti e metodi di lavoro appropriati (lett. i)
- misure di protezione individuale da adottare soltanto quando non sia possibile evitare in altro modo un'esposizione pericolosa (lett. l)
- misure di emergenza da adottare in caso di esposizione anormale (lett. m)
- informazione e formazione completa e periodica dei lavoratori ovvero dei loro rappresentanti su:
 1. rischi connessi con l'esposizione dei lavoratori all'agente e le misure tecniche di prevenzione;
 2. metodi per la valutazione dei rischi, l'indicazione dei valori limite, ove fissate, le misure da prendere o già prese per motivi di urgenza, in caso di loro superamento, per ovviarvi;
- attuazione di un controllo sanitario dei lavoratori prima dell'esposizione e, in seguito, ad intervalli regolari nonché, qualora trattatisi di esposizione ad agenti con effetti a lungo termine, prolungamento del controllo dopo la cessazione dell'attività comportante l'esposizione (lett. p)
- tenuta e aggiornamento di registri indicanti livelli di esposizione, di elenchi di lavoratori esposti e di cartelle sanitarie e di rischio. I modelli e le modalità di tenuta dei registri, degli elenchi e delle cartelle relativi all'agente disciplinato sono determinati con decreto del Presidente del consiglio dei ministri....(lett. q)
- accesso dei lavoratori ovvero dei loro rappresentanti ai risultati delle misure di esposizione e ai risultati collettivi non nominativi degli esami indicativi dell'esposizione (lett. r)
- accesso del lavoratore interessato ai risultati dei propri controlli sanitari, in particolare a quelli degli esami biologici indicativi dell'esposizione (lett. s)
- accesso dei lavoratori ovvero dei loro rappresentanti ad una informazione adeguata, atta a migliorare le loro conoscenze dei pericoli cui sono esposti (lett. t)
- un sistema di notifica alle competenti autorità statali, ovvero locali, delle attività che comportano esposizione all'agente oggetto di disciplina.(lett.u)

ALLEGATO B

NORMATIVA DI RIFERIMENTO PER L'UTILIZZO DI
AGENTI CANCEROGENI E MUTAGENI NEGLI AMBIENTI DI LAVORO

- Legge 5 marzo 1963, n. 245 (Limitazione dell'impiego del benzolo e suoi omologhi nelle attività lavorative)
- Decreto Ministeriale del 03/12/1985. Classificazione e disciplina dell'imballaggio e dell'etichettatura delle sostanze pericolose, in attuazione delle direttive emanate dal Consiglio e dalla Commissione delle Comunità europee.
- Decreto del Presidente della Repubblica 203/1988 - Attuazione delle direttive CEE numeri 80/779, 82/884, 84/360 e 85/203 concernenti norme in materia di qualità dell'aria, relativamente a specifici agenti inquinanti, e di inquinamento prodotto dagli impianti industriali, ai sensi dell'art. 15 della legge 16 aprile 1987, n. 183.
- Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 21/07/1989 - Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni, ai sensi dell'art. 9 della legge 8 luglio 1986, n. 349, per l'attuazione e l'interpretazione del decreto del Presidente della Repubblica 24 maggio 1988, n. 203, recante norme in materia di qualità dell'aria relativamente a specifici agenti inquinanti e di inquinamento prodotto da impianti industriali.
- Decreto Legislativo 277/91 - Attuazione delle direttive n. 80/1107/CEE, n. 82/605/CEE, n. 83/477/CEE, n.86/188/CEE e n. 88/642/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti chimici, fisici e biologici durante il lavoro, a norma dell'art. 7 legge 30 luglio 1990, n. 212.
- Decreto Legislativo 626/94 e succ. modifiche - Attuazione delle direttive 89/391/CEE, 89/654/CEE, 89/655/CEE, 89/656/CEE, 90/269/CEE, 90/270/CEE, 90/394/CEE, 90/679/CEE, 93/88/CEE, 95/63/CEE, 97/42, 98/24 e 99/38 riguardanti il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro.

In detta "legge quadro" risalta il Titolo VII - Protezione da agenti cancerogeni e mutageni

- Decreto Legislativo 230/95 e succ. mod.- Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti.
- Decreto Legislativo 52/1997 - Attuazione della direttiva 92/32/CEE concernente classificazione, imballaggio ed etichettatura delle sostanze pericolose.

Criteri di classificazione di una sostanza e quindi categoria cancerogena 1 e 2.

- Decreto legislativo 25 novembre 1996, n.645 (Recepimento direttiva 92/85/CEE concernete il miglioramento della sicurezza della salute sul lavoro della lavoratrici gestanti, puerpere o in periodo di allattamento)
- Decreto Legislativo 285/98 - Attuazione di direttive comunitarie in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura dei preparati pericolosi, a norma dell'articolo 38 della legge 24 aprile 1998, n. 128.

Segue: ALLEGATO B

Ulteriore definizione del precedente che fissa i criteri per cui un preparato contenente una sostanza cancerogena può essere esso stesso classificato nelle due categorie.

- Linee guida nazionali del 05/08/1999 - Documento di linee-guida per la sicurezza e la salute dei lavoratori esposti a chemioterapici antitumorali in ambiente sanitario.
- Decreto legislativo 66/2000 - Attuazione delle direttive 97/42/CE e 1999/38/CE, che modificano la direttiva 90/394/CEE, in materia di protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro.
- Le modifiche significative consistono in:
 - estensione agli agenti mutageni delle norme previste per gli agenti cancerogeni (nella pratica gran parte delle sostanze mutagene sono classificate cancerogene);
 - individuazione di una prima lista di valori limite di esposizione professionale (benzene, CVM, polvere di legno);
 - estensione dei processi cancerogeni anche alle lavorazioni comportante l'esposizione a polvere di legno duro;
 - esplicita formulazione dell'obbligo che nella valutazione dell'esposizione si tenga conto di tutti i possibili modi di esposizione, compreso quello cutaneo.
- Decreto Legislativo 25/2002 - Attuazione della direttiva 98/24/CEE sulla protezione della salute e della sicurezza dei lavoratori contro i rischi derivanti da agenti chimici durante il lavoro.

Al D.Lgs. 626/94 viene aggiunto il Titolo VII-bis "Protezione da agenti chimici".

Per gli agenti cancerogeni sul lavoro, si applicano le disposizioni del presente titolo, fatte salve le disposizioni specifiche contenute nel Titolo VII del D.Lgs. 626/94, come modificato dal D.Lgs. 66/00.

- Direttiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 29 aprile 2004 sulla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti cancerogeni o mutageni durante il lavoro (sesta direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE del Consiglio).

Tale provvedimento è stato rettificato e ripubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea del 29 giugno 2004.

ALLEGATO

Le tabelle 5 e 5a, tratte dalla direttiva 2004/73/CE recante ventinovesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE, segnalano le altre sostanze mutagene classificate in categoria 2 e categoria 3.

Tabella 5: Sostanze mutagene categoria 2 (dalla Direttiva 2004/73/CE)

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
2-nitrotoluene o-nitrotoluolo	E	609-065-00-5	88-72-2	2	R46
4,4'-ossidianilina e suoi sali <i>p</i> -amminofenil etere	E	612-199-00-7	101-80-4	2	R46
alcani C ₁₋₄ , ricchi di C ₃ Gas di petrolio	H, K	649-114-00-8	90622-55-2	2	R46
alcani, C ₁₋₂ Gas di petrolio	HK	649-193-00-9	68475-57-0	2	R46
alcani, C ₂₋₃ Gas di petrolio	HK	649-194-00-4	68475-58-1	2	R46
alcani, C ₃₋₄ Gas di petrolio	HK HK	649-195-00-x 649-195-00-x	68475-59-2 68475-59-2	2 2	R46 R46
alcani, C ₄₋₅ Gas di petrolio	HK	649-196-00-5	68475-60-5	2	R46
benomil (ISO) ⁵ 1-(butilcarbammoil)benzimidazol- 2-ilcarbammato di metile		613-049-00-3	17804-35-2	2	R46
benzene	E	601-020-00-8	71-43-2	2	R46
carbendazina (ISO) benzimidazol-2-ilcarbammato di metile		613-048-00-8	10605-21-7	2	R46
combustibili, diesel Gasolio - non specificato [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta per distillazione di petrolio grezzo. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₉ -C ₂₀ e punto di ebollizione nell'intervallo 163 °C - 357 °C ca.]	HN	649-224-00-6	68334-30-5	2	R46
distillati (petrolio), C ₃₋₆ , ricchi di piperilene Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione di idrocarburi alifatici saturi e insaturi, solitamente con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₆ . È costituita da idrocarburi saturi e insaturi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₆ , prevalentemente piperileni.]	HK	649-205-00-2	68477-35-0	2	R46

5 Con il 29° adeguamento è passato dalla categoria 3 alla categoria 2.

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), alimentazione impianto Girbatol Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi utilizzata come carica di alimentazione dell'impianto Girbatol per la separazione dell'acido solfidrico. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₄ .]	H,K	649-074-00-1	68477-95-2	2	R46
gas (petrolio), C ₁₋₅ , umidi Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta per distillazione di petrolio grezzo e/o cracking di gasolio di colonna. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H,K	649-092-00-x	68602-83-5	2	R46
gas (petrolio), C ₂₋₃ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da processi di frazionamento catalitico. Contiene prevalentemente etano, etilene, propano e propilene.]	HK	649-207-00-3	68477-70-3	2	R46
gas (petrolio), C ₂₋₄ , addolciti Gas petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta sottoponendo un distillato di petrolio ad un processo di addolcimento per convertire i mercaptani o eliminare impurezze acide. È costituita prevalentemente da idrocarburi saturi e insaturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₄ e punto di ebollizione nell'intervallo da -51 °C a -34 °C ca.]	H,K	649-099-00-8	68783-65-3	2	R46
gas (petrolio), C ₃₋₄ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti dal cracking del grezzo. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₄ , prevalentemente propano e propilene, e punto di ebollizione nell'intervallo da -51 °C a -1 °C ca.]	HK	649-177-00-1	68131-75-9	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), C3-4, ricchi di isobutano Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione di idrocarburi saturi e insaturi, solitamente con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C3-C6, prevalentemente butano e isobutano. È costituita da idrocarburi saturi e insaturi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃₋₄ , prevalentemente isobutano.]	HK	649-204-00-7	68477-33-8	2	R46
gas (petrolio), C3-5, carica di alchilazione olefinica-paraffinica Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi olefinici e paraffinici con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C3-C5 usati come carica di alchilazione. Le temperature ambiente sono di norma superiori alla temperatura critica di queste combinazioni.]	H, K	649-067-00-3	68477-83-8	2	R46
gas (petrolio), C6-8, da reforming catalitico Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti dal reforming catalitico di una carica C ₆ -C ₈ . È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₅ e da idrogeno.]	H, K	649-126-00-3	68477-81-6	2	R46
gas (petrolio), C6-8, riciclo di reforming catalitico Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti dal reforming catalitico di una carica C ₆ -C ₈ e riciclata per recuperare l'idrogeno. È costituita principalmente da idrogeno. Può anche contenere varie piccole quantità di ossido di carbonio, anidride carbonica, azoto e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C1-C6.]	H, K	649-125-00-8	68477-80-5	2	R46
gas (petrolio), carica di alchilazione Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta mediante cracking catalitico di gasolio. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo	H,K	649-095-00-6	68606-27-9	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), carica sistema amminico Gas di raffineria [Il gas di alimentazione del sistema amminico di eliminazione dell'idrogeno solforato. È costituito da idrogeno. Possono anche essere presenti ossido di carbonio, anidride carbonica, componenti naturali dell'aria e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-120-00-0	68477-65-6	2	R46
gas (petrolio), condizionamento impianto idrotattamento-reforming, ricchi di idrogeno Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dal processo di idrotattamento-reforming. È costituita principalmente da idrogeno con varie piccole quantità di ossido di carbonio e idrocarburi alifatici con numero di atomi nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-138-00-9	68478-04-6	2	R46
gas (petrolio), condizionamento impianto reforming, ricchi di idrogeno Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dagli apparecchi di reforming. È costituita principalmente da idrogeno con varie piccole quantità di ossido di carbonio e idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-135-00-2	68478-01-3	2	R46
gas (petrolio), corrente di ritorno C2 Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per estrazione di idrogeno da una corrente gassosa costituita principalmente da idrogeno con piccole quantità di azoto, ossido di carbonio, metano, etano ed etilene. Contiene prevalentemente idrocarburi quali metano, etano ed etilene, con piccole quantità di idrogeno, azoto e ossido di carbonio.]	H, K	649-128-00-4	68477-84-9	2	R46
gas (petrolio), cracker a vapore ricchi di C ₃ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotti della distillazione di prodotti da un processo di cracking con vapore. È costituita prevalentemente da propilene con del propano e con punto di ebollizione nell'intervallo da -70 °C a 0 °C ca.]	H, K	649-115-00-3	92045-22-2	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), da «flash drum» di cherosene «sour» idrotrattato Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dal +flash drum; dell'unità di trattamento di cherosene +sour; con idrogeno in presenza di un catalizzatore. È costituita principalmente da idrogeno e metano con varie piccole quantità di azoto, ossido di carbonio e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₅ .]	H, K	649-156-00-7	68911-59-1	2	R46
gas (petrolio), da apparecchio stabilizzatore per frazionamento di benzina leggera di prima distillazione Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per frazionamento di benzina leggera di prima distillazione. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-102-00-2	68919-05-1	2	R46
gas (petrolio), da assorbitore idrogeno Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per assorbimento di idrogeno da una corrente ricca di idrogeno. È costituita da idrogeno, ossido di carbonio, azoto e metano, con piccole quantità di idrocarburi C ₂ .]	H, K	649-131-00-0	68477-96-3	2	R46
gas (petrolio), da assorbitore secondario di scrubbing dell'impianto di cracking catalitico fluidizzato Gas di raffineria [Combinazione complessa prodotta con lo scrubbing del gas di testa proveniente dall'impianto di cracking catalitico fluidizzato. È costituita da idrogeno, azoto, metano, etano e propano.]	H, K	649-159-00-3	68919-03-9	2	R46
gas (petrolio), da assorbitore secondario, frazionamento frazioni di testa cracking catalitico fluidizzato Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per frazionamento di prodotti di testa provenienti dal processo di cracking catalitico nell'impianto di cracking catalitico fluidizzato. È costituito da idrogeno, azoto e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	H, K	649-150-00-4	68602-84-6	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), da cracking catalitico Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da un processo di cracking catalitico. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₅ .]	H,K	649-098-00-2	68783-64-2	2	R46
gas (petrolio), da debutanizzatore di nafta crackizzata cataliticamente Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento nafta crackizzata cataliticamente. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	H,K	649-107-00-x	68952-76-1	2	R46
gas (petrolio), da distillazione e cracking catalitico del grezzo Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per distillazione del grezzo e con processi di cracking catalitico. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato, azoto, ossido di carbonio e idrocarburi paraffinici ed olefinici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	HK	649-168-00-2	68989-88-8	2	R46
gas (petrolio), da distillazione gas di raffineria di petrolio Gas di raffineria [Combinazione complessa separata per distillazione di una corrente di gas contenente idrogeno, ossido di carbonio, anidride carbonica e idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₆ o ottenuta per cracking di etano e propano. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₂ , idrogeno, azoto e ossido di carbonio.]	H, K	649-148-00-3	68527-15-1	2	R46
gas (petrolio), da frazioni leggere di cracking con vapore, concentrati in butadiene Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti di cracking termico. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente di C ₄ .]	H,K	649-111-00-1	68955-28-2	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), da gasolio di cracking catalitico, frazioni di fondo del depropanizzatore, ricchi di C ₄ privi di acido Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento di una corrente idrocarbureica di gasolio crackizzata cataliticamente e trattata per eliminare l'idrogeno solforato e altri componenti acidi. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₅ , prevalentemente C ₄ .]	HK	649-208-00-9	68477-71-4	2	R46
gas (petrolio), da impianto di cracking catalitico, H, K ricchi di C ₁₋₅ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da un processo di cracking catalitico. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₆ , prevalentemente C ₁ -C ₃ .]		649-064-00-7	68477-75-8	2	R46
gas (petrolio), da olio di miscela, ricco in idrogeno-azoto Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di un olio di miscela. È costituita principalmente da idrogeno e azoto con varie piccole quantità di ossido di carbonio, anidride carbonica e idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	H, K	649-123-00-7	68477-68-9	2	R46
gas (petrolio), da reforming catalitico di nafta di prima distillazione Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal reforming catalitico di nafta di prima distillazione e dal frazionamento dell'effluente totale. È costituita da metano, etano e propano.]	H, K	649-104-00-3	68919-09-5	2	R46
gas (petrolio), da stripper di desolforazione +unifining di nafta Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta con il processo unifining di desolforazione della nafta e ottenuta per stripping dalla nafta prodotta. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	H, K	649-103-00-8	68919-06-2	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), da stripper di desolfurazione di idrotattamento di distillato pesante Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per stripping dal prodotto liquido del processo di desolfurazione dell'idrotattamento del distillato pesante. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-160-00-9	68919-04-0	2	R46
gas (petrolio), da torre di assorbimento a spugna, frazionamento prodotti di testa impianti di cracking a letto fluido e desolfurazione gasolio Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta con il frazionamento dei prodotti provenienti dall'impianto di cracking a letto fluido e dal desolforatore del gasolio. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HK	649-167-00-7	68955-33-9	2	R46
gas (petrolio), dal deesanzizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta con il frazionamento di correnti combinate di nafta. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H,K	649-101-00-7	68919-00-6	2	R46
gas (petrolio), dal depropanizzatore di idrocracking, ricchi di idrocarburi Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da un processo di idrocracking. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ . Può anche contenere piccole quantità di idrogeno e idrogeno solforato.]	H,K	649-085-00-1	68513-16-6	2	R46
gas (petrolio), dal flashing a bassa pressione dell'effluente del reforming Gas di raffineria [Combinazione complessa prodotta mediante flashing a bassa pressione dell'effluente del reattore di reforming. È costituita principalmente da idrogeno, con varie piccole quantità di metano, etano e propano.]	H, K	649-147-00-8	68513-19-9	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), dal flashing ad alta pressione dell'effluente del reforming Gas di raffineria [Combinazione complessa prodotta mediante flashing ad alta pressione dell'effluente del reattore di reforming. È costituita principalmente da idrogeno, con varie piccole quantità di metano, etano e propano.]	H, K	649-146-00-2	68513-18-8	2	R46
gas (petrolio), dal frazionamento del grezzo Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta con il frazionamento del petrolio grezzo. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H,K	649-100-00-1	68918-99-0	2	R46
gas (petrolio), dal frazionamento del cracking catalitico fluidizzato Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per frazionamento del prodotto di testa del processo di cracking catalitico fluidizzato. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato, azoto, e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-158-00-8	68919-02-8	2	R46
gas (petrolio), dal frazionamento di residui del depropanizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa ottenuta dal frazionamento dei residui del depropanizzatore. È costituita prevalentemente da butano, isobutano e butadiene.]	H,K	649-096-00-1	2 68606-34-8	2	R46
gas (petrolio), dal separatore di prodotti di platforming Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dal reforming chimico dei nafteni a composti aromatici. È costituita da idrogeno e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₄ .]	H, K	649-154-00-6	68814-90-4	2	R46
gas (petrolio), dalla stabilizzazione frazioni leggere di nafta di prima distillazione Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per stabilizzazione di tagli leggeri di nafta di prima distillazione. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₆ .]	H,K	649-086-00-7	68513-17-7	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), dalla stabilizzazione in depentanizzatore di cherosene «sour »idrotrattato Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dalla stabilizzazione in depentanizzatore di cherosene idrotrattato. È costituita principalmente da idrogeno, metano, etano e propano con varie piccole quantità di azoto, idrogeno solforato, monossido di carbonio e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₄ -C ₅ .]	H, K	649-155-00-1	68911-58-0	2	R46
gas (petrolio), dalla torre di «preflash », distillazione del grezzo Gas di raffineria [Combinazione complessa prodotta dalla prima torre usata per la distillazione del grezzo. È costituita da azoto e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	HK	649-162-00-x	68919-08-4	2	R46
gas (petrolio), dall'apparecchio di deesanzizzazione di nafta di prima distillazione, gamma completa di frazioni Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per frazionamento di nafta di prima distillazione +full range;. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₆ .]	H,K	649-084-00-6	68513-15-5	2	R46
gas (petrolio), dall'idrodesolforatore dell'impianto benzene Gas di raffineria [Gas prodotti dall'impianto benzene, costituiti principalmente da idrogeno. Possono anche essere presenti ossido di carbonio e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ , compreso il benzene.]	H, K	649-121-00-6	68477-66-7	2	R46
gas (petrolio), dall'impianto di cracking catalitico Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti derivanti da un processo di cracking catalitico. È costituita prevalentemente da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H, K	649-063-00-1	68477-74-7	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), dallo stabilizzatore di platforming, frazionamento componenti leggeri Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per frazionamento dei componenti leggeri dei reattori al platino dell'unità di platforming. È costituita da idrogeno, metano, etano e propano.]	HK	649-161-00-4	68919-07-3	2	R46
gas (petrolio), dallo stabilizzatore di prima distillazione Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento del liquido proveniente dalla prima torre usata nella distillazione del grezzo. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	H,K	649-106-00-4	68919-10-8	2	R46
gas (petrolio), dallo stripper «unifining» Gas di raffineria [Combinazione di idrogeno e metano ottenuta per frazionamento dei prodotti provenienti dall'impianto di.]	HK	649-164-00-0	68919-12-0	2	R46
gas (petrolio), dallo stripper del catrame Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per frazionamento di petrolio grezzo ridotto. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HK	649-163-00-5	68919-11-9	2	R46
gas (petrolio), di raffineria Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta da varie operazioni di raffinazione del petrolio. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	H, K	649-153-00-0	68814-67-5	2	R46
gas (petrolio), distillato, dallo stripper del processo di desolfurazione «unifining» Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per stripping dal prodotto liquido del processo di desolfurazione «unifining». È costituita da idrogeno solforato, metano, etano e propano.]	H, K	649-157-00-2	68919-01-7	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), distillazione da cracking termico Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da un processo di cracking termico. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato, ossido di carbonio, anidride carbonica e idrocarburi con numero di atomi di carbonio, prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H, K	649-139-00-4	68478-05-7	2	R46
gas (petrolio), distillazione riassorbitore concentrazione gas Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da correnti gassose combinate in un riassorbitore di concentrazione gas. È costituita prevalentemente da idrogeno, ossido di carbonio, anidride carbonica, azoto, acido solfidrico e idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	H, K	649-130-00-5	68477-93-0	2	R46
gas (petrolio), effluente da idrodesolforazione di gasolio Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta per separazione della fase liquida dall'effluente dalla reazione di idrogenazione. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato ed idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	HK	649-170-00-3	92045-16-4	2	R46
gas (petrolio), frazionati di benzina pesante isomerizzata, arricchiti in C ₄ , esenti da idrogeno solforato Gas di petrolio	H,K	649-075-00-7	8 68477-99-6	2	R46
gas (petrolio), frazione di testa stabilizzatore nafta polimerizzata cataliticamente, ricchi di C ₂₋₄ . Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione- frazionamento di nafta polimerizzata cataliticamente. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₂ -C ₆ , prevalentemente C ₂ .	H, K	649-065-00-2	68477-76-9	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), frazioni di testa crackizzate cataliticamente Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti dal processo di cracking catalitico. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₅ e punto di ebollizione nell'intervallo da -48 °C a 32 °C ca.]	HK	649-191-00-8	68409-99-4	2	R46
gas (petrolio), frazioni di testa del deetanizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione delle frazioni di gas e di benzina provenienti dal processo di cracking catalitico. Contiene prevalentemente etano ed etilene.]	H, K	649-069-00-4	68477-86-1	2	R46
gas (petrolio), frazioni di testa del deparanizzatore di idrotattamento dell'unità benzene Gas di raffineria [Combinazione complessa prodotta per trattamento della carica proveniente dall'unità benzene con idrogeno in presenza di un catalizzatore, seguito da deparanizzazione. È costituita principalmente da idrogeno, etano e propano con varie piccole quantità di azoto, ossido di carbonio, anidride carbonica e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ . Può contenere tracce di benzene.]	H, K	649-149-00-9	68602-82-4	2	R46
gas (petrolio), frazioni di testa del depropanizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti dalle frazioni di gas e benzina di un processo di cracking catalitico. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₄ .]	H, K	649-072-00-0	68477-91-8	2	R46
gas (petrolio), frazioni di testa della colonna del deisobutanizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione atmosferica di una corrente di butano-butilene. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₄ .]	H, K	649-070-00-x	68477-87-2	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), frazioni di testa dello splitter del butano Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione della corrente di butano. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₄ .]	HK	649-206-00-8	68477-69-0	2	R46
gas (petrolio), frazioni di testa depropanizzatore impianto recupero gas Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per frazionamento di una miscellanea di correnti idrocarburiche. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₄ , prevalentemente propano.]	H, K	649-073-00-6	0 68477-94-1	2	R46
gas (petrolio), frazioni di testa di splitter di cracking catalitico fluidizzato Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta per frazionamento della carica alimentata allo splitter C ₃ -C ₄ . È costituita prevalentemente da idrocarburi C ₃ .]	H,K	649-105-00-9	68919-20-0	2	R46
gas (petrolio), hydrocracking, dal separatore a basse pressione Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta mediante separazione liquido-vapore dell'effluente del reattore del reattore del processo di hydrocracking. È costituita prevalentemente da idrogeno e idrocarburi saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	H, K	649-152-00-5	68783-06-2	2	R46
gas (petrolio), idrotrattamento, reforming Gas de raffineria [Combinazione complessa ottenuta dal processo di idrotrattamento- reforming. È costituita principalmente da idrogeno, metano ed etano con varie piccole quantità di acido solfidrico e idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₅ .]	H, K	649-136-00-8	68478-02-4	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), idrotrattamentoreforming, ricchi di idrogenometano Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dal processo di idrotrattamento- reforming. È costituita principalmente da idrogeno e metano con varie piccole quantità di ossido di carbonio, anidride carbonica, azoto e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₅]	H, K	649-137-00-3	68478-03-5	2	R46
gas (petrolio), impianto di reforming catalitico, ricchi di C ₁₋₄ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da un processo di reforming catalitico. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₆ , prevalentemente C ₁ -C ₄]	H,K	649-066-00-8	68477-79-2	2	R46
gas (petrolio), miscela di raffineria Gas di petrolio [Combinazione complessa ottenuta da vari di raffineria. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅]	H,K	649-097-00-7	7 68783-07-3	2	R46
gas (petrolio), nafta crackizzata cataliticamente, frazioni di fondo del debutanizzatore, ricchi di C ₃₋₅ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione di nafta di cracking catalitico. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₅]	HK	649-209-00-4	68477-72-5	2	R46
gas (petrolio), nafta crackizzata cataliticamente, frazioni di testa del depropanizzatore, ricchi di C ₃ privi di acido Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento di idrocarburi crackizzati cataliticamente e trattati per separare le impurezze acide. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₄ , prevalentemente C ₃]	H,K	649-062-00-6	68477-73-6	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), nafta dal reforming catalitico, teste dello stripper Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione di nafta riformata cataliticamente. È costituita da idrogeno e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio	H, K	649-124-00-2	68477-77-0	2	R46
gas (petrolio), nafta di prima distillazione, frazione di testa stabilizzatore reforming catalitico Gas di petrolio [Combinazione complessa ottenuta con il reforming catalitico di nafta di prima distillazione e frazionamento dell'effluente globale. È costituita da idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₂ -C ₄ .]	H, K	649-112-00-7	68955-34-0	2	R46
gas (petrolio), residui di cracking con vapore ad alta pressione di nafta Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta come miscela delle parti non condensabili dal prodotto di un processo di cracking con vapore di nafta oltre ai gas residui ottenuti durante la preparazione dei prodotti susseguenti. È costituita prevalentemente da idrogeno ed idrocarburi paraffinici ed olefinici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ con cui può trovarsi miscelato anche del gas naturale.]	HK	649-173-00-x	92045-19-7	2	R46
gas (petrolio), residuo visbreaking Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dalla riduzione di viscosità dei residui in una fornace. È costituita prevalentemente da idrogeno solforato ed idrocarburi paraffinici ed olefinici con un numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	HK	649-174-00-5	92045-20-0	2	R46
gas (petrolio), ricchi di C ₄ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per distillazione di prodotti provenienti da un processo di frazionamento catalitico. È costituita da idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₅ , prevalentemente C ₄ .]	H, K	649-068-00-9	68477-85-0	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), ricchi di idrogeno Gas di raffineria [Combinazione complessa separata in forma di gas da gas idrocarburici mediante raffreddamento. È costituita principalmente da idrogeno con varie piccole quantità di ossido di carbonio, azoto, metano e idrocarburi C ₂]	H, K	649-132-00-6	68477-97-4	2	R46
gas (petrolio), riciclo dall'impianto benzene, ricchi di idrogeno Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta riciclando i gas dell'impianto benzene. È costituita principalmente da idrogeno con varie piccole quantità di ossido di carbonio e idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₆]	H, K	649-122-00-1	68477-67-8	2	R46
gas (petrolio), riciclo olio di miscela idrotrattato, ricchi di idrogeno-azoto Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta da olio di miscela -idrotrattato riciclato. È costituita principalmente da idrogeno e azoto con varie piccole quantità di ossido di carbonio, anidride carbonica e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅]	H, K	649-133-00-1	68477-98-5	2	R46
gas (petrolio), riciclo reformer catalitico di C ₆₋₈ , arricchiti in idrogeno Gas di raffineria	H, K	649-127-00-9	68477-82-7	2	R46
gas (petrolio), riciclo, ricchi di idrogeno Gas de raffineria [Combinazione complessa ottenuta da gas di reattore riciclati. È costituita principalmente da idrogeno con varie piccole quantità di ossido di carbonio, anidride carbonica, azoto, idrogeno solforato e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₅]	H, K	649-134-00-7	68478-00-2	2	R46
gas (petrolio), scarico da flash drum di effluente dell'idrogenatore Gas di raffineria [Combinazione complessa di gas ottenuta dal flash degli effluenti dopo la reazione di idrogenazione. È costituita prevalentemente da idrogeno ed idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆]	HK	649-172-00-4	92045-18-6	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas (petrolio), scarico di scrubber di gasolio a dietanolammina Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta dalla desolforazione di gasolii con dietanolammina. È costituita da idrogeno solforato, idrogeno ed idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	HK	649-169-00-8	92045-15-3	2	R46
gas (petrolio), secchi dal depropanizzatore, ricchi di propilene Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuti per distillazione 0 di prodotti provenienti dalle frazioni di gas e di benzina di un processo di cracking catalitico. È costituita prevalentemente da propilene con un poco di etano e propano.]	H, K	649-071-00-5	68477-90-7	2	R46
gas (petrolio), secchi leggermente acidi, dall'impianto di concentrazione gas Gas di raffineria [Combinazione complessa di gas secchi provenienti dall'impianto di concentrazione gas. È costituita da idrogeno, idrogeno solforato e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-129-00-x	68477-92-9	2	R46
gas (petrolio), spurgo dell'idrodesolforazione del gasolio Gas di raffineria [Combinazione complessa di gas ottenuta dal reformer e dallo spurgo del reattore di idrogenazione. È costituita prevalentemente da idrogeno ed idrocarburi alifatici con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HK	649-171-00-9	92045-17-5	2	R46
gas (petrolio), tagli di testa nafta di prima distillazione sottoposta a reforming catalitico Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal reforming catalitico di nafta di prima distillazione, seguito da frazionamento dell'effluente totale. È costituita da idrogeno, metano, etano e propano.]	H, K	649-145-00-7	68513-14-4	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas combustibili Gas di petrolio [Combinazione di gas leggeri. È costituita prevalentemente da idrogeno e/o idrocarburi a basso peso molecolare.]	HK	649-197-00-0	68476-26-6	2	R46
gas combustibili, distillati di petrolio grezzo Gas di petrolio [Combinazione complessa di gas leggeri prodotti per distillazione di petrolio grezzo e reforming catalitico di nafta. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C1C4 e punto di ebollizione nell'intervallo da -217 °C a -12 °C.]	HK	649-198-00-6	68476-29-9	2	R46
gas di coda (petrolio), alchilazione propano-propilene, preparazione carica deetanizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione dei prodotti di reazione del propano con il propilene. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C1-C4.]	HK	649-189-00-7	68308-11-2	2	R46
gas di coda (petrolio), assorbitore di stabilizzazione nafta crackizzata cataliticamente Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione di nafta crackizzata cataliticamente. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C1-C6.]	H,K	649-077-00-8	0 68478-22-8	2	R46
gas di coda (petrolio), corrente mista impianto di gas saturo, ricco di C4 Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione frazionata di nafta ottenuta per via diretta, gas di coda di distillazione e gas di coda stabilizzatore da nafta riformata cataliticamente. È costituita da idrocarburi aventi numero di atomi di carbonio nell'intervallo C3-C6, prevalentemente butano e isobutano]	H,K	649-080-00-4	68478-32-0	2	R46
gas di coda (petrolio), cracking catalitico di gasolio, torre di assorbimento. Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione di prodotti del cracking catalitico del gasolio. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C1-C5.]	HK	649-183-00-4	68308-03-2	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas di coda (petrolio), da assorbitore di nafta, gasolio e distillato crackizzati termicamente Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla separazione di distillati, nafta e gasolio crackizzati termicamente. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H,K	649-109-00-0	68952-81-8	2	R46
gas di coda (petrolio), da idrodesolfatore di nafta di prima distillazione Gas di raffineria [Combinazione complessa ottenuta dalla idrodesolforazione di nafta di prima distillazione. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	HK	649-166-00-1	68952-80-7	2	R46
gas di coda (petrolio), da separatore di nafta idrodesolfata cataliticamente Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla idrodesolforazione di nafta. È costituita da idrogeno, metano, etano e propano.]	HK	649-165-00-6	68952-79-4	2	R46
gas di coda (petrolio), da stabilizzatore di nafta e distillato crackizzati cataliticamente Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta da frazionamento di distillato e nafta crackizzati cataliticamente. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	H,K	649-108-00-5	68952-77-2	2	R46
gas di coda (petrolio), da stabilizzazione per frazionamento di idrocarburi crackizzati termicamente, coking del petrolio Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione per frazionamento di idrocarburi crackizzati termicamente provenienti dal processo di coking del petrolio. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H,K	649-110-00-6	68952-82-9	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frasi di rischio
gas di coda (petrolio), da torre di riflusso frazionamento olio purificato di cracking catalitico e residuo sotto vuoto di cracking termico Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento di olio purificato crackizzato cataliticamente e di residuo sotto vuoto crackizzato termicamente. È costituito prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H,K	649-076-00-2	5 68478-21-7	2	R46
gas di coda (petrolio), dai processi di cracking e reforming catalitico e dal frazionatore combinato con l'idrodesolforatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento di prodotti del cracking catalitico, del reforming catalitico e dei processi di idrodesolforazione, trattata per eliminarne le impurezze acide. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H,K	649-078-00-3	68478-24-0	2	R46
gas di coda (petrolio), dalla stabilizzazione per frazionamento di nafta riformata cataliticamente Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione per frazionamento di nafta riformata cataliticamente. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	H,K	649-079-00-9	68478-26-2	2	R46
gas di coda (petrolio), dall'assorbitore di rifrazionamento dell'apparecchiatura di cracking catalitico Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal rifrazionamento dei prodotti di un processo di cracking catalitico. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ .]	H, K	649-140-00-x	68478-25-1	2	R46
gas di coda (petrolio), dall'impianto di cracking termico di residui sotto vuoto Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal cracking termico di residui sotto vuoto. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-082-00-5	68478-34-2	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas di coda (petrolio), distillato crackizzato cataliticamente e nafta crackizzata cataliticamente, colonna di frazionamento ad assorbimento. Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi della distillazione dei prodotti provenienti dal cracking catalitico di distillati e di nafta. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₄]	HK	649-178-00-7	68307-98-2	2	R46
gas di coda (petrolio), distillato crackizzato, stripper di hydrotreating Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta trattando con idrogeno in presenza di un catalizzatore distillati crackizzati termicamente. È costituita prevalentemente da idrocarburi saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆]	HK	649-181-00-3	68308-01-0	2	R46
gas di coda (petrolio), distillato di prima distillazione dall'idrodesolforatore, privo di idrogeno solforato Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla idrodesolforazione catalitica di frazioni di prima distillazione e dalla quale è stato separato l'idrogeno solforato mediante trattamento con ammina. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄]	HK	649-182-00-9	68308-10-1	2	R46
gas di coda (petrolio), distillato idrodesolforato e nafta idrodesolforata dal frazionatore, privi di acidi Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dal frazionamento di nafta idrodesolforata e correnti idrocarburiche di distillato, trattata per eliminare le impurezze acide. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅]	HK	649-186-00-0	68308-06-5	2	R46
gas di coda (petrolio), gasolio sotto vuoto all'idrodesolforatore, privi di idrogeno solforato Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla idrodesolforazione catalitica di gasolio sotto vuoto e dalla quale è stato separato l'idrogeno solforato mediante trattamento con ammina. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₆]	HK	649-190-00-2	68308-12-3	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas di coda (petrolio), idrodesolfurato dall'impianto di stripping del gasolio, privi di idrogeno solforato Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione per stripping di gasolio sotto vuoto idrodesolfurato cataliticamente e da cui è stato eliminato l'idrogeno solforato mediante trattamento con ammina. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	HK	649-187-00-6	68308-07-6	2	R46
gas di coda (petrolio), impianto di recupero gas Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione di prodotti provenienti da correnti di idrocarburi eterogenei. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	HK	649-184-00-x	68308-04-3	2	R46
gas di coda (petrolio), impianto di recupero gas, deetanizzatore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla distillazione di prodotti provenienti da correnti di idrocarburi eterogenei. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HK	649-185-00-x	68308-05-4	2	R46
gas di coda (petrolio), impianto di ricupero di gas saturo, ricco di C1-2 Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuti dal frazionamento di gas di coda distillato, nafta ottenuta per via diretta, gas di coda stabilizzatore da nafta riformata cataliticamente. È costituita prevalentemente da idrocarburi aventi numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁₋₅ , prevalentemente metano e etano]	H,K	649-081-00-x	68478-33-1	2	R46
gas di coda (petrolio), nafta di polimerizzazione catalitica, stabilizzante di frazionamento Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dai prodotti di stabilizzazione del frazionamento provenienti dalla polimerizzazione della nafta. È costituita principalmente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HK	649-179-00-2	68307-99-3	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas di coda (petrolio), nafta di prima distillazione dallo stabilizzatore, privi di idrogeno solforato Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione per frazionamento di nafta di prima distillazione e da cui è stato separato l'idrogeno solforato mediante trattamento con ammina. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	HK	649-188-00-1	68308-09-8	2	R46
gas di coda (petrolio), nafta isomerizzata dallo stabilizzatore di frazionamento Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione per frazionamento di prodotti di isomerizzazione di nafta. È costituito prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HN	649-210-00-x	68308-08-7	2	R46
gas di coda (petrolio), nafta riformata cataliticamente, stabilizzante di frazionamento, privi di idrogeno solforato Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione mediante frazionamento di nafta riformata cataliticamente e dalla quale è stato eliminato l'idrogeno solforato mediante trattamento con ammina. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ .]	HK	649-180-00-8	68308-00-9	2	R46
gas di coda (petrolio), separatore di idrotattamento del distillato crackizzato Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta trattando con idrogeno in presenza di un catalizzatore, distillati crackizzati. È costituita da idrogeno e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₅ .]	H, K	649-143-00-6	68478-29-5	2	R46
gas di coda (petrolio), separatore nafta di prima distillazione idrodesolforata Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta per idrodesolfurazione di nafta di prima distillazione. È costituita da idrogeno e idrocarburi alifatici saturi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H, K	649-144-00-1	68478-30-8	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
gas di coda (petrolio), stabilizzatore nafta riformata cataliticamente Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta dalla stabilizzazione di nafta riformata cataliticamente. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H, K	649-142-00-0	68478-28-4	2	R46
gas di cosa (petrolio), separatore nafta riformata cataliticamente Gas di raffineria [Combinazione complessa di idrocarburi dal reforming catalitico di nafta di prima distillazione. È costituita da idrogeno e idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₆ .]	H, K	649-141-00-5	68478-27-3	2	R46
gas di petrolio, liquefatti Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta per distillazione del grezzo. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₃ -C ₇ e punto di ebollizione nell'intervallo da - 40 °C a 80 °C ca.]	HKS	649-202-00-6	68476-85-7	2	R46
gas di petrolio, liquefatti, addolciti Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta sottoponendo una miscela di gas di petrolio liquefatti a un processo di addolcimento per la conversione dei mercaptani o per l'eliminazione delle impurezze acide. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₇ e punto di ebollizione nell'intervallo da - 40 °C a 80 °C ca.]	HK	649-203-00-1	68476-86-8 F	2	R46
gas di petrolio, liquefatti, addolciti, frazione C ₄ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta sottoponendo una miscela di gas di petrolio liquefatti ad un processo di addolcimento per ossidare i mercaptani o per eliminare le impurezze acide. È costituita prevalentemente da idrocarburi C ₄ saturi ed insaturi.]	H,KS	649-117-00-4	92045-80-2	2	R46
idrocarburi C ₄ Gas di petrolio	H, K	649-113-00-2	87741-01-3	2	R46
idrocarburi, C ₁₋₄ , frazione debutanizzatore Gas di petrolio	H,K	649-091-00-4	8 68527-19-5	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
idrocarburi, C ₁₋₃ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₃ e con punto di ebollizione nell'intervallo -164 °C a -42 °C ca.]	H,K	649-090-00-9	68527-16-2	2	R46
idrocarburi, C ₁₋₄ Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta mediante cracking termico e operazioni di assorbimento e con la distillazione di petrolio grezzo. È costituita da idrocarburi con numero di atomi carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ e con punto di ebollizione nell'intervallo -164 °C a -0,5 °C ca.]	H,K	649-088-00-8	68514-31-8	2	R46
idrocarburi, C ₁₋₄ , addolciti Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi ottenuta sottoponendo gas idrocarburi a un processo di addolcimento per convertire i mercaptani o per eliminare le impurezze acide. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio prevalentemente nell'intervallo C ₁ -C ₄ e punto di ebollizione nell'intervallo da -164 °C a -0,5 °C ca.]	H,K	649-089-00-3	68514-36-3	2	R46
idrocarburi, C ₂₋₄ Gas di petrolio	H,K	649-093-00-5	68606-25-7	2	R46
idrocarburi, C ₂₋₄ , arricchiti in C ₃ Gas di petrolio	HKS	649-201-00-0	68476-49-3	2	R46
idrocarburi, C ₃ Gas di petrolio	H,K	649-094-00-0	68606-26-8	2	R46
idrocarburi, C ₃₋₄ Gas di petrolio	HK	649-199-00-1	68476-40-4	2	R46
idrocarburi, C ₄ , distillato da cracker a vapore Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta dalla distillazione dei prodotti di un processo di cracking con vapore. È costituita prevalentemente da idrocarburi con numero di atomi di carbonio pari a C ₄ , prevalentemente 1-butene e 2-butene, contiene inoltre butano ed isobutene ed ha un punto di ebollizione nell'intervallo da -12 °C a 5 °C ca.]	H, K	649-116-00-9	92045-23-3	2	R46

Segue: Tabella 5

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
idrocarburi, C ₄₋₅ Gas di petrolio	HK	649-200-00-5	68476-42-6	2	R46
idrocarburi, ricchi di C ₃₋₄ , distillato di petrolio Gas di petrolio [Combinazione complessa di idrocarburi prodotta per distillazione e condensazione di petrolio grezzo. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₃ -C ₅ , prevalentemente C ₃ -C ₄ .]	H,K	649-083-00-0	68512-91-4	2	R46
prodotti del petrolio gas di raffineria Gas di raffineria [Combinazione complessa costituita principalmente da idrogeno con varie piccole quantità di metano, etano e propano.]	H, K	649-151-00-x	68607-11-4	2	R46
raffinati (petrolio), frazione C ₄ crackizzata con vapore dell'estrazione con ammonio acetato di rame, C ₃₋₅ e C ₃₋₅ insaturi, privi di butadiene Gas di petrolio	H, K	649-119-00-5	97722-19-5	2	R46
residui (petrolio), splitter di alchilazione, ricchi di C ₄ Gas di petrolio [Residuo complesso della distillazione di correnti provenienti da varie operazioni di raffineria. È costituita da idrocarburi con numero di atomi di carbonio nell'intervallo C ₄ -C ₅ , prevalentemente butano, e punto di ebollizione nell'intervallo -11,7 °C a 27,8 °C ca.]	H,K	649-087-00-2	68513-66-6	2	R46
solfato di cadmio	E	048-009-00-9	10124-36-4	2	R46
triossido di cromo	E	024-001-00-0-	1333-82-0 O	2	R46

Tabella 5a: Sostanze mutogene categoria 3 (dalla Direttiva 2004/73/CE)

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
1,3-bis(vinilsolfonilacetamido)-propano		616-142-00-7	93629-90-4	3	R68
1-cloro-4-nitrobenzene		610-005-00-5	100-00-5	3	R68
2,4-diaminoanisolo 4-metossi-m-fenilendiammina [1] 2,4-diamminoanisolo solfato [2]		612-200-00-0	615-05-4 [1] 39156-41-7 [2]	3	R68
3-cloropropene cloruro di allile	D	602-029-00-X	107-05-1		
4,4'-bis(dimetilammino)benzofenone chetone di Michler		606-073-00-0	90-94-8	3	R68
4-cloro-o-toluidina [1] 4-cloro-o-toluidina cloridrato [2]	E	612-196-00-0	95-69-2 [1] 3165-93-3 [2]	3	R68
4-etossianilina p-fenetidina		612-207-00-9	156-43-4	3	R68
4-metilbenzen-solfonato di (S)-ossiranmetanolo		607-411-00-X	70987-78-9	3	R68
anilina		612-008-00-7	62-53-3		
cadmio (piroforico)	E	048-011-00-X	7440-43-9	3	R68
cadmio (stabilizzata) [1] cadmio ossido (stabilizzata) [2]	E	048-002-00-0	7440-43-9 [1] 1306-19-0 [2]	3	R68
cloruro di 1-(1-naftilmetil)chinolinio		613-182-00-7	65322-65-8	3	R68
dimetilsolfato	E	016-023-00-4	77-78-1		
fenolo		604-001-00-2	108-95-2	3	
gliosale...% etandiale...%		605-016-00-7	107-22-2		
isoprene	D	601-014-00-5	78-79-5	3	R68
2-metil-1,3-butadiene nitrito di isobutile isobutilnitrito	E	007-017-00-2	542-56-3	3	R68

Segue: Tabella 5a

Nome chimico	Note	INDICE	Numero CAS	Cat. mutagenicità	Frase di rischio
pirogallolo 1,2,3-triidrossibenzene		604-009-00-6	87-66-1	3	
sali di anilina A .	A	612-009-00-2	3		
solfuro di cadmio	E	048-010-00-4	1306-23-6		

Legenda delle note relative all'identificazione, classificazione ed etichettatura delle sostanze:

Nota A: Il nome della sostanza deve figurare sull'etichetta sotto una delle denominazioni di cui all'allegato I [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettera a)].

Nell'allegato I è talvolta utilizzata la denominazione generale del tipo: « composti di... » o «Sali di .. ». In tal caso, il fabbricante o qualsiasi persona che immette tale sostanza sul mercato è tenuto a precisare sull'etichetta il nome esatto, tenendo conto del capitolo «Nomenclatura» della prefazione.

Esempio: per BeCl₂ (Einecs n. 232-116-4): cloruro di berillio.

La direttiva stabilisce inoltre che i simboli, le indicazioni di pericolo e le frasi R e S da utilizzare per ciascuna sostanza siano tratte dall'allegato I [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettera c), d) e e)].

Per le sostanze che rientrano in un determinato gruppo di sostanze incluse nell'allegato I, i simboli, le indicazioni di pericolo e le frasi R e S da utilizzare devono essere tratti dalla rispettiva voce dell'allegato I.

Per le sostanze che rientrano in più gruppi di sostanze incluse nell'allegato I, i simboli, le indicazioni di pericolo e le frasi R e S da utilizzare devono essere tratti dalle rispettive voci dell'allegato I. Qualora due voci indichino due classificazioni differenti per lo stesso rischio, si utilizza la classificazione più restrittiva.

Esempio:

per una sostanza AB non classificata con una voce individuale nell'allegato I:

Allegato I – gruppo di composti di A:

Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat 3; R62Xn;R20/22/R33 N; R50-53

Allegato I – gruppo di composti di B:

Carc. Cat. 1; R45 T; R23/25 N; R51-53

La classificazione della sostanza AB risulta quindi:

Carc. Cat. 1; R45 Repr. Cat 1 ; R61 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/25 R33 N; R50-53.

Nota D: Talune sostanze che tendono spontaneamente alla polimerizzazione o decomposizione si riscontrano generalmente sul mercato sotto forma stabilizzata. E' appunto sotto questa forma che sono elencate nell'allegato I della presente direttiva.

Tuttavia, tali sostanze sono a volte immesse in commercio sotto forma non stabilizzata. In questo caso il fabbricante o qualsiasi altra persona che le immette in commercio deve specificare sull'etichetta il nome della sostanza seguito dalla dicitura "non stabilizzata".

Esempio: acido metacrilico (non stabilizzato).

Nota E: Alle sostanze aventi effetti specifici sulla salute delle persone (cfr. capitolo 4 dell'allegato VI), classificate come cancerogene, mutagene e/o tossiche per il ciclo riproduttivo, appartenenti alle categorie 1 o 2, viene attribuita la nota E se sono classificate anche come altamente tossiche (T+), tossiche (T) o nocive (Xn). Per dette sostanze, le frasi di rischi R20, R21, R22, R232, R24, R25, R26, R27, R28, R39, R68 (nocivo), R48, R65 e tutte le combinazioni di queste frasi di rischio devono essere precedute dalla parola anche.

Esempi: R45-23 "Può causare il cancro. Anche tossico per inalazione."

R 46-27/28 "Può causare danni genetici ereditari. Anche altamente tossico a contatto con la pelle e per ingestione.

Nota H: La classificazione e l'etichetta di questa sostanza concernono soltanto la o le proprietà pericolose specificate dalla o dalle frasi di rischio, in combinazione con la o le categorie di pericolo indicate. I requisiti di cui all'articolo 6 della presente direttiva relativi ai fabbricanti, ai distributori e agli importatori di questa sostanza si applicano a tutti gli altri di classificazione ed etichettatura. L'etichetta finale deve essere conforme ai requisiti della sezione 7 dell'allegato VI della presente direttiva.

La presente nota si applica a talune sostanze derivate dal carbone e dal petrolio e a taluni gruppi di sostanze di cui all'allegato I.

Nota K: la classificazione "cancerogeno" o "mutageno" non è necessaria se si può dimostrare che la sostanza contiene 1,3-butadiene in percentuale inferiore allo 0,1% di peso/peso (Einecs n. 203-450-8). Se la sostanza non è classificata come cancerogena o mutagena, devono almeno comparire le frasi S(2)-9-16. La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota N: La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si conosce l'intero iter di raffinazione e si può dimostrare che la sostanza da cui il prodotto è derivato non è cancerogena. La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota S: Per questa sostanza non è obbligatoria l'etichetta prescritta all'articolo 23. Cfr. sezione 8 dell'allegato VI.

La direttiva a cui fanno riferimento le note è la 2002/59/CE recante XXVIII adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE, in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose.

Per la nota K si è fatto riferimento alla direttiva 2004/73/CE recante XXIX adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE, in materia di classificazione, imballaggio ed etichettatura di sostanze pericolose.

APPENDICE

CENNI DI ANATOMIA E FISILOGIA DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE E FEMMINILE

ANATOMIA E FISILOGIA DELL'APPARATO RIPRODUTTIVO MASCHILE

ANATOMIA

L'apparato riproduttivo maschile è costituito da vari organi e strutture, le quali tutte insieme compongono l'apparato genitale. Possiamo distinguere tali parti in:

- **organi genitali esterni** : il pene e lo scroto;
- **organi genitali interni** : i testicoli, gli epididimi, i vasi deferenti, le vescichette seminali, la prostata, i dotti eiaculatori, le ghiandole di Cowper, l'uretra.

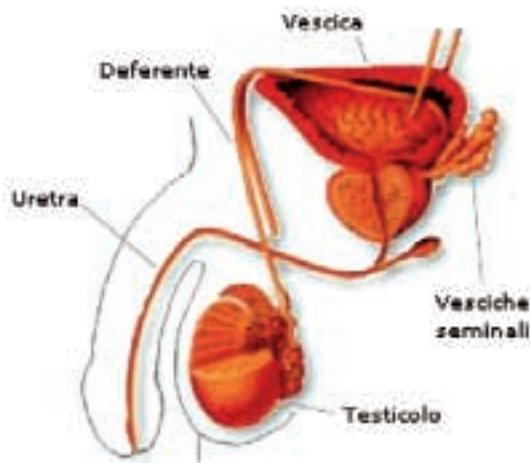


Figura 13 - Schema apparato riproduttivo maschile

Esaminiamo ora brevemente le singole parti di questo apparato.

ORGANI GENITALI ESTERNI

Pene

Il pene costituisce l'organo deputato ad introdurre gli spermatozoi all'interno della vagina durante il rapporto sessuale.

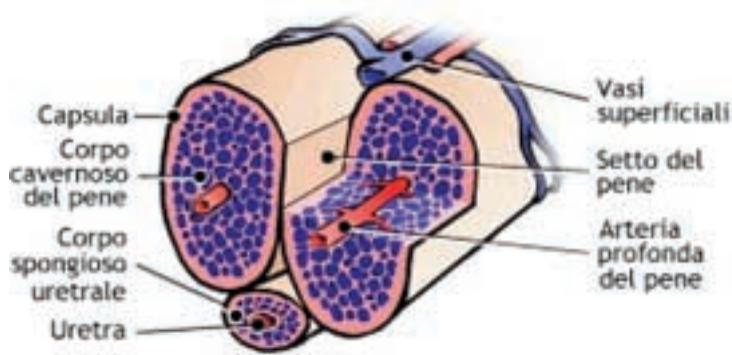


Figura 14 - Sezione anatomica del pene

Il pene è formato da una testa o glande e dall'asta o corpo. Sul glande si trova l'apertura esterna dell'uretra dalla quale fuoriescono l'urina e lo sperma.

La sua forma e consistenza si possono modificare durante l'erezione, fenomeno che interviene con lo stimolo sessuale, in seguito a stimolazioni nervose. Tale capacità si deve alla sua particolarità anatomica, costituita da strutture formate da tessuto spugnoso, ricco di vasi sanguigni. Queste strutture funzionano come una spugna che, attraverso meccanismi particolari, che poi esamineremo, permette, durante la fase dell'erezione, al sangue di raccogliersi in questo organo senza poi farlo defluire nelle vene, facendo sì che il pene aumenti di volume e diventi rigido. Questo corpo spugnoso che racchiude e circonda l'uretra a livello dell'apice del pene va a formare il glande che ne rappresenta la parte più sensibile. Le due strutture laterali presentano centralmente un'arteria longitudinale, che a sua volta si distribuisce attraverso ramificazioni vascolari più piccole a tutto il tessuto spugnoso dell'organo; tali vasi quindi permettono al sangue di affluire e riempire gli spazi vascolari di queste strutture, facendo aumentare di volume e rendendo rigido il pene.

Scroto

Il sacco scrotale è una specie di sacchetto muscolare, che alloggia due compartimenti all'interno dei quali si trovano i testicoli. Ciascun testicolo presenta un cordone (detto appunto cordone spermatico) contenente condotti, vasi sanguigni, fibre

muscolari e nervi. Il sacco scrotale svolge un compito fondamentale nella termoregolazione dei testicoli, rilasciando o contraendo le fibre muscolari della parete e conseguentemente allontanando o avvicinando i testicoli al corpo, facendo sì che essi si mantengano ad una temperatura costante (al di sotto di circa due gradi di quella corporea che è di 37° C); infatti una temperatura eccessiva potrebbe denaturare gli spermatozoi provocando sterilità o infertilità, cioè rendendo il soggetto incapace di poter fertilizzare con il proprio seme l'uovo femminile.

ORGANI GENITALI INTERNI

Testicoli

I testicoli sono alloggiati in una sacca cutanea chiamata borsa o sacca scrotale, sono due ghiandole che si presentano a forma di uovo e contengono i tubuli seminiferi che sono quelle strutture che hanno il compito di produrre gli spermatozoi che poi andranno a fecondare l'uovo femminile. Accanto ai tubuli seminiferi vi sono altre cellule, chiamate cellule interstiziali, deputate alla produzione dell'ormone sessuale maschile (testosterone).

Epididimi

Gli epididimi costituiscono un piccolo rilievo sulla parte superiore di ciascun testicolo. Si presentano come un tubo aggrovigliato; tale struttura funziona come luogo di accumulo e maturazione degli spermatozoi prodotti.

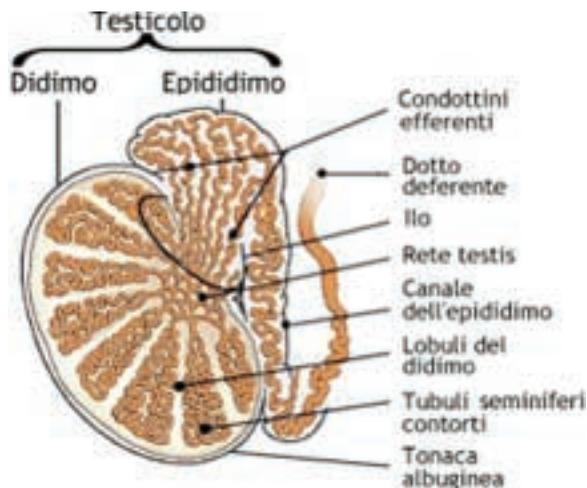


Figura 15 - Sezione longitudinale del testicolo

Vasi deferenti

Il dotto o vaso deferente è un condotto, lungo dai 40 ai 45 centimetri che collega gli epididimi ad altri organi; dopo aver percorso questo piccolo tubo gli spermatozoi si mescolano con altri liquidi prodotti sia dalle vescichette seminali che dalla prostata; si viene così a formare il liquido seminale.

Vescichette seminali

Queste piccole strutture si trovano posizionate poco sopra ed ai due lati della prostata. Si presentano come piccole tasche secernenti un liquido biancastro ricco di fruttosio. Questo liquido costituisce nutrimento per gli spermatozoi, aumentando la motilità.

Prostata

La prostata è una ghiandola delle dimensioni di una grossa castagna, si trova sotto la vescica, è attraversata dai condotti eiaculatori che poi sboccano nell'uretra prostatica (parte dell'uretra che attraversa la prostata).

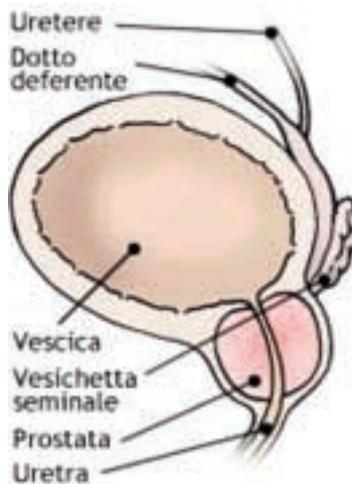


Figura 16 - Sezione schematica della prostata

Dotti eiaculatori

I dotti eiaculatori si trovano all'interno della prostata e sono formati dall'unione dei dotti deferenti con le vescichette seminali; confluiscono poi nell'uretra.

Ghiandole di Cowper

Queste ghiandole si trovano sotto la prostata, ai lati dell'uretra, durante la fase di eccitazione sessuale, secernono una piccola quantità di liquido che partecipa a neutralizzare l'ambiente acido uretrale, permettendo agli spermatozoi eiaculati di vivere più a lungo.

Uretra

L'uretra costituisce un condotto decorrente inizialmente, come abbiamo detto, all'interno della prostata, che si continua in un tratto intermedio attraversante il pavimento pelvico ed infine un ultimo tratto che attraversa il corpo spugnoso del pene. Nel canale uretrale si trovano molte ghiandole.

FISIOLOGIA

L'apparato riproduttivo, come del resto avviene anche per gli altri apparati del corpo umano, risulta completo e differenziato sin dalla nascita; tuttavia la sua funzionalità si ha solo dopo la pubertà, con il raggiungimento della maturità sessuale.

La pubertà è quella fascia di età compresa tra gli undici e i sedici anni in cui il ragazzo acquista la maturità sessuale, cioè la capacità di riprodursi (procreare).

Nel periodo della pubertà in seguito a stimolazione ormonale a partenza centrale, cioè a livello del cervello, si originano dei segnali di "attivazione" verso le ghiandole sessuali (gonadi), che nel caso del maschio sono i testicoli, i quali a loro volta cominciano a produrre ormoni specifici, rappresentati dagli ormoni sessuali.

Gli ormoni sessuali agiscono sul giovane determinando un complesso di trasformazioni, sia a carico dell'aspetto fisico sia della struttura anatomica, ma soprattutto funzionale dell'apparato riproduttivo.

Tra le prime, quelle più evidenti sono: la crescita della barba, la crescita dei peli nella regione pubica e sotto le ascelle, l'ingrossamento del pomo di Adamo (prominenza a livello della regione centrale – anteriore del collo), ma anche l'irrobustirsi dei vari muscoli, l'allargamento delle spalle e modificazione particolarmente evidente il cambiamento del timbro della voce.

Tra le seconde rientrano tutte quelle trasformazioni a carico degli organi genitali, esaminati nella parte descrittiva anatomica, che comportano una loro attivazione e maturazione rivolte in ultima analisi alla formazione del liquido seminale completo, capace cioè di coniugarsi con quelle strutture riproduttive femminili per dar luogo alla procreazione di un altro essere umano.

L'atto sessuale nel maschio

Nell'uomo la sede dalla quale si originano, per la gran parte, gli impulsi per avviare l'atto sessuale è il glande, la parte terminale del pene, poiché esso risulta estremamente sensibile per la presenza di numerosi recettori (sensori) che trasmettono al sistema nervoso determinate sensazioni, che potremmo definire appunto sensazioni sessuali.

Tuttavia la stimolazione di altre aree della regione pubica, quali lo scroto, la regione

circostante compresa tra scroto ed ano, ecc, possono generare impulsi per far aumentare la sensazione sessuale.

Talvolta il bisogno sessuale può avere anche un'origine, per così dire interna, cioè dovuto ad un eccesso di secrezione all'interno degli organi sessuali.

Nell'eccitazione sessuale una certa parte viene svolta anche dalla componente psichica, infatti stimoli psichici adeguati possono aumentare di molto il modo di effettuare l'atto sessuale. Il pensare ad eventi sessuali o sognare di fare l'atto sessuale può in effetti portare il soggetto ad avere una reale eiaculazione.

L'atto sessuale è dovuto a meccanismi riflessi, i quali dipendono dal midollo spinale (sacrale e lombare). Tali meccanismi possono originarsi quindi sia da impulsi psichici che dalla reale stimolazione sessuale.

Le fasi dell'atto sessuale nell'uomo possono essere ricondotte essenzialmente a tre : l'erezione, la lubrificazione e l'eiaculazione.

L'**erezione** ha origine da impulsi nervosi provenienti dal midollo sacrale che attraverso dei nervi raggiungono il pene. Tali impulsi determinano la dilatazione delle arterie del pene con conseguente afflusso di sangue arterioso ad alta pressione nel tessuto spugnoso del pene. Il tessuto spugnoso del pene funziona come un sistema di contenitori, che in condizioni normali sono vuoti, che vengono riempiti e si dilatano ampiamente con l'afflusso di sangue, poiché il deflusso di sangue venoso è in parte impedito. Questo tessuto spugnoso è avvolto da tessuto resistente, per cui il rigonfiamento di queste strutture rende il pene duro e più lungo.

La **lubrificazione** è la fase nella quale, in seguito all'eccitazione sessuale, gli impulsi nervosi, oltre a determinare l'erezione, provocano la secrezione di muco dalle ghiandole uretrali e bulbo-uretrali. Questo muco durante l'accoppiamento scorre lungo l'uretra favorendo la lubrificazione del rapporto sessuale. Tuttavia la maggiore lubrificazione nell'accoppiamento viene garantita dagli organi sessuali della donna.

L'**eiaculazione** rappresenta la fase conclusiva dell'atto sessuale dell'uomo. In questa fase l'eccitazione sessuale raggiunge la sua massima intensità ed è a questo punto che i centri riflessi spinali a livello lombare emettono impulsi ritmici che raggiungono gli organi genitali facendo iniziare l'*emissione* che precede l'eiaculazione. Durante l'emissione, iniziata da contrazioni ondulatorie dei dotti dei testicoli, degli epididimi e dei vasi deferenti, si ha l'immissione degli spermatozoi nell'uretra interna. Contemporaneamente la contrazione ritmica delle vescichette seminali e delle fasce muscolari della prostata consentono di far uscire il liquido seminale e quello prostatico insieme con gli spermatozoi. Tutti questi diversi costituenti si uniscono a formare lo sperma o seme.

Successivamente altri impulsi nervosi a livello sacrale raggiungono i muscoli che tengono chiusa la base del tessuto erettile del pene, determinando in modo ritmico aumenti di pressione, che provocano attraverso l'uretra, una vera e propria spremitura dello sperma all'esterno, quest'ultima attività rappresenta effettivamente ciò che noi chiamiamo eiaculazione.

Spermatogenesi

All'interno del testicolo, a livello dei tubuli seminiferi, si trovano vari tipi di cellule; queste cellule colonizzano il tubulo seminifero già nei primi mesi di vita fetale, rivestono la superficie interna del tubulo e non possono essere più sostituite. Alcune cellule producono gli spermatozoi, cellule maschili deputate specificamente alla riproduzione; altre cellule, chiamate interstiziali, svolgono una fun-

zione endocrina, cioè producono ormoni sessuali maschili (tra i quali il testosterone è uno dei più importanti).

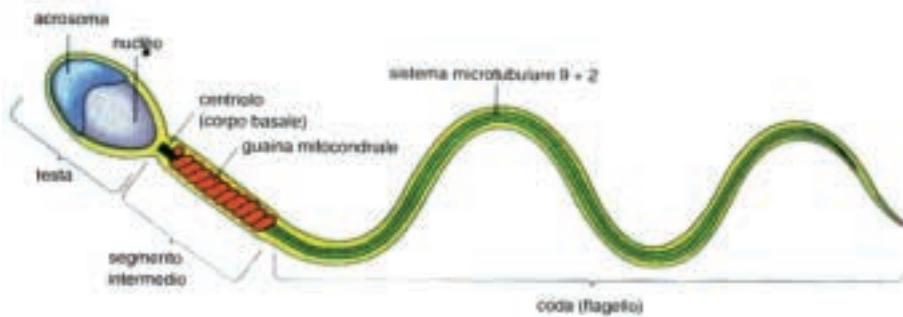


Figura 17 - Struttura dello spermatozoo

Ogni spermatozoo è costituito dalla testa, che è il corpo cellulare vero e proprio, dal collo e dalla coda, quest'ultima molto lunga, detta flagello, la cui funzione è quella di permettere una adeguata motilità allo spermatozoo. Nella testa dello spermatozoo il nucleo cellulare contiene 23 cromosomi (i cromosomi racchiudono il codice genetico dell'individuo) che portano i caratteri ereditari paterni; questi 23 cromosomi insieme agli altri 23 cromosomi dell'ovulo femminile, una volta uniti, formeranno il patrimonio genetico di un nuovo individuo.

Tra le varie cellule ve ne sono alcune specializzate, dette cellule del Sertoli, che hanno una funzione nutritiva, rivestendo in tal modo una funzione importante per la moltiplicazione stessa delle cellule.

Nei tubuli seminiferi gli spermatozoi si formano in modo continuo, poi raggiungono l'epididimo, struttura situata nella parte superiore di ciascun testicolo.

Gli spermatozoi stazionano per circa 15 giorni nell'epididimo, struttura che funziona come luogo di immagazzinamento e maturazione degli stessi, che successivamente attraverso un condotto, chiamato dotto deferente, arrivano alle vescichette seminali.

Nelle vescichette seminali vi rimangono per pochi giorni, si trovano immersi in uno speciale liquido, che è il liquido seminale, prodotto sia dalle stesse vescichette seminali che dalla prostata.

Questo liquido è ricco di fruttosio, per cui ha un alto valore energetico, finalizzato appunto a fornire il nutrimento agli spermatozoi e ad aumentarne la motilità per i loro spostamenti attraverso le vie genitali.

Gli spermatozoi ed il liquido seminale costituiscono lo sperma; tale sostanza viene prodotta nell'uomo dalla pubertà fino praticamente alla vecchiaia.

Lo sperma contenuto nelle vescichette seminali, in seguito allo stimolo sessuale percorre il canale uretrale, attraverso il pene, e giunge all'esterno.

Questa fase, definita eiaculazione, costituisce l'effetto finale del predetto stimolo sessuale. Ciascuna eiaculazione porta alla fuoriuscita di pochi centimetri cubi di sperma, contenente all'incirca 150 milioni di spermatozoi.

L'APPARATO GENITALE FEMMINILE

ANATOMIA

L'apparato genitale femminile è molto più complesso di quello maschile dal momento che tra le sue funzioni vi è quella fondamentale di ospitare e favorire lo sviluppo di un nuovo essere.

Si distinguono genitali femminili esterni, visibili e genitali femminili interni che hanno sede nella cavità pelvica, posta inferiormente alla cavità addominale.

Genitali femminili esterni

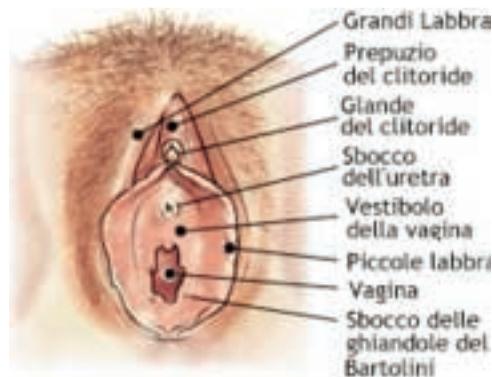


Figura 18 - Genitali femminili esterni

Il termine **vulva** indica gli organi genitali visibili esternamente; in essa si distinguono diverse parti::

- Le **grandi labbra**: pliche cutanee che circondano l'orifizio esterno della vagina
- Le **piccole labbra**: pliche cutanee più piccole, all'interno delle precedenti; esse circondano anteriormente il clitoride.
- Il **clitoride**: delle dimensioni di un nocciolo di ciliegia, si trova nel punto in cui si incontrano le piccole labbra. Come il pene, di cui rappresenta il corrispettivo femminile, ha una sensibilità particolarmente sviluppata per la presenza di numerosissime terminazioni nervose. La sua funzione è unicamente

quella di determinare la sensazione di piacere ma non partecipa direttamente alla funzione riproduttiva.

- Il **vestibolo**: è diviso in due parti principali rappresentate dal **meato urinario**, che è un piccolo orifizio per l'emissione dell'urina all'esterno, e l'apertura o **ostio della vagina**.

Genitali femminili interni



Figura 19 - Genitali femminili interni in laterale

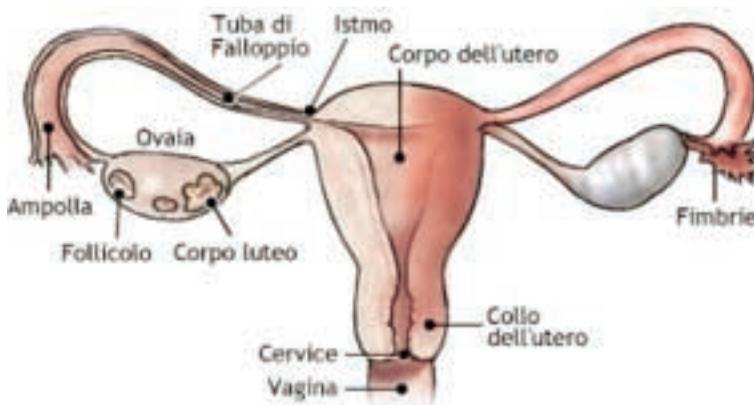


Figura 20 - Genitali femminili interni in anteroposteriore

- **Vagina:** è un canale di 7-10 cm che mette in comunicazione la vulva, nella quale termina, appunto, con l'ostio vaginale e, in profondità con il collo dell'utero. La sua funzione è quella di consentire l'accoppiamento ed il passaggio del feto. Durante il rapporto sessuale viene deposto nella vagina, attraverso l'eiaculazione, il liquido seminale. Questo contiene milioni di spermatozoi ma solo uno sarà in grado di fecondare l'ovulo femminile a livello delle tube. Appena oltre l'apertura della vagina si trova l'**imene**, un sottile diaframma di tessuto che ostruisce in parte l'accesso alla vagina lasciando un piccolo passaggio per la fuoriuscita del sangue mestruale; non ha alcuna funzione biologica nota.
- **Utero:** è un organo muscolare cavo a forma di pera capovolta, lungo da 7 a 10 cm e largo 5 cm. Ha la funzione di accogliere l'ovulo fecondato e di consentirne lo sviluppo fino al parto; per questo motivo è rivestito, internamente, da una mucosa molto ricca di vasi sanguigni, detta **endometrio**. Ha pareti molto spesse ed è molto elastico in quanto deve aumentare di volume per raccogliere il feto che cresce. La sua parte terminale inferiore, il **collo dell'utero**, si apre nella zona superiore della vagina mediante un passaggio detto **ostio cervicale**. Il collo dell'utero ha la capacità di espandersi e di contrarsi per permettere il passaggio del feto e la sua espulsione al momento del parto. Attraverso il collo dell'utero passa anche il sangue mestruale prima di raggiungere la vagina. In senso contrario, lo sperma dalla vagina passa attraverso il collo dell'utero per raggiungere il corpo dell'utero e le tube. Il collo dell'utero secreta un liquido detto **muco cervicale**.
- **Tube di Falloppio:** sono due condotti sottili, lunghi circa 10 cm, che permettono la comunicazione tra l'utero, al quale sono fissate in corrispondenza della sua parte superiore, e le due ovaie con le quali sono collegate tramite un'apertura. Sono rivestite internamente da una mucosa con ciglia vibratili che, con il loro movimento, facilitano, insieme alla contrazione delle tube, il passaggio dell'ovulo dall'ovaio all'utero. Lo spermatozoo che arriva nella tuba si muove contro la corrente delle ciglia. Ecco perché è solo lo spermatozoo più maturo e sviluppato che è in grado di fecondare l'ovulo. Questo processo di fecondazione avviene, appunto, nella tuba. Quando quest'ultima, per qualche motivo, si ostruisce ostacolando il passaggio dell'ovulo fecondato verso l'utero, si verifica quella che viene detta gravidanza ectopica o extrauterina.
- **Ovaie:** sono due ghiandole a forma di mandorla, lunghe 4 cm, situate a fianco dell'utero, rispettivamente, a destra e a sinistra della sua parte superiore, e mantenute in questa sede dai legamenti ovarici. Hanno due importanti funzioni: una è quella di conservare e portare a maturazione gli ovuli, che sono le cellule sessuali femminili, dette anche gameti femminili. La maturazione degli ovuli avviene in particolari piccoli ammassi di cellule dette "**follicoli**". Durante la vita feconda un uovo matura una volta per ciclo, esce dall'ovaio per entrare nella tuba corrispondente e, attraverso questa, raggiunge l'utero dove segue un destino diverso a seconda se è stato fecondato o meno dalla cellula sessuale maschile. L'altra è una funzione endocrina, cioè quella di secernere gli ormoni femminili, in particolare estrogeni e progesterone, che regolano a loro volta tutte le funzioni dell'apparato genitale femminile e lo sviluppo dei caratteri sessuali. In particolare, gli estrogeni sono essenziali per il normale sviluppo sessuale

femminile e per le funzioni legate alla riproduzione; il progesterone interviene nel processo del ciclo ovarico e nella gravidanza preparando l'impianto dell'uovo fecondato, assicurando il normale funzionamento della placenta e contribuendo ad avviare il travaglio.

FISIOLOGIA

Qualche elemento di fisiologia è stato già presentato nel paragrafo precedente nel quale si è fatto qualche accenno sulle funzioni dei singoli organi dell'apparato genitale femminile.

Vediamo ora in generale le principali funzioni di questo apparato genitale femminile nel suo insieme e che sono:

- Il ciclo ovarico
- La fecondazione
- La gravidanza

Il ciclo ovarico

Le cellule sessuali femminili od ovuli sono presenti nelle ovaie fin dalla nascita in un numero ben definito (400-500). Fino alla pubertà le cellule sono immaturre, cioè non sono in grado di essere fecondate. Alla pubertà, quindi in un'età che è variabile da donna a donna, a seguito di stimolazione da parte dell'ipofisi, una ghiandola situata alla base del cervello e che regola, attraverso la produzione di ormoni, le principali funzioni di tutto l'organismo, si avvia la maturazione di un ovulo. Questo processo, detto appunto ciclo ovarico, dura circa 28 giorni. Di qui inizia il periodo fertile della donna che si concluderà con la menopausa, cioè il periodo in cui cessa l'attività delle ovaie, anch'esso diverso da donna a donna.

In che cosa consiste, più dettagliatamente, il ciclo ovarico?

E' stato detto che si tratta del processo di maturazione dell'ovulo che avviene ogni 28 giorni a partire dalla pubertà fino alla menopausa.

Gli organi che governano questo ciclo sono l'ipotalamo, che è una particolare area del cervello e l'ipofisi che, abbiamo detto, è situata alla base del cervello. L'ipofisi secreta ormoni, detti **gonadotropine**, che agiscono sulle ovaie; in particolare uno di questi è detto follicolostimolante in quanto stimola la maturazione del follicolo; l'altro è chiamato luteinizzante o LH, perché regola, come vedremo poi, la formazione del corpo luteo.

E' stato detto che l'ovulo compie la sua maturazione all'interno di un gruppetto di cellule, il follicolo. Man mano che l'ovulo si sviluppa, il follicolo si ingrossa e comincia a produrre gli ormoni sessuali femminili, cioè gli estrogeni i quali determinano, da una parte, la ricostituzione della mucosa uterina sfaldatasi nella mestruazione e, dall'altra, la crescita di alcuni follicoli all'interno delle ovaie. Uno solo di questi follicoli va incontro a rottura, sotto l'azione degli estrogeni che, in questa fase raggiungono il picco, liberando l'ovulo nella tuba. Questa attività, l'ovulazione, avviene al 14° giorno. Il livello ematico degli estrogeni si riduce drasticamente per cui il follicolo scoppiato subisce alcune trasformazioni, prendendo il nome di corpo luteo, che produce estrogeni e progesterone. Se l'ovulo viene fecondato il ciclo si concluderà con una gravidanza.

Se l'ovulo non viene fecondato si verifica una serie di trasformazioni particolarmente a carico dell'utero la cui mucosa si era ispessita e arricchita di vasi sanguigni per svolgere la sua funzione nutritiva del feto. In particolare, il corpo luteo va incontro a regressione nel giro di 14 giorni con conseguente riduzione della produzione di estrogeni e progesterone. Questo calo ormonale causa il disfacimento della mucosa uterina che si sfalda e viene eliminata insieme all'ovulo non fecondato con il fenomeno della mestruazione.

Schematicamente, dunque, il ciclo ovarico presenta tre fasi:

- fase pre-ovulatoria, di durata variabile, da pochi giorni a due settimane, nella quale l'ovulo giunge a maturazione e l'endometrio uterino aumenta di volume;
- fase ovulatoria, della durata di circa 2-3 giorni, che è la fase nella quale vi è la possibilità di fecondazione dell'ovulo;
- fase post-ovulatoria, che dura circa 13-14 giorni, nella quale l'utero è pronto ad un'eventuale gravidanza e che, in assenza di questa, termina con la mestruazione.

La fecondazione



Figura 21 - Fecondazione dell'ovulo da parte dello spermatozoo

L'ovulo, o cellula uovo, è più grande dello spermatozoo: il suo diametro è di un decimo di millimetro. Esso contiene il patrimonio ereditario femminile contenuto nel materiale genetico dei 23 cromosomi. A differenza di tutte le altre cellule, infatti, i gameti, cioè le cellule sessuali, devono contenere la metà del numero dei cromosomi in modo tale che con il processo della fecondazione, cioè della penetrazione dello spermatozoo, che allo stesso modo contiene 23 cromosomi, si ricompone il numero di cromosomi tipico della specie. Il meccanismo che porta alla divisione a metà del numero di cromosomi è detto **meiosi** che si distingue,

pertanto dal meccanismo di divisione di tutte le altre cellule, detto **mitosi** che mantiene inalterato il patrimonio cromosomico.

Il processo di fecondazione avviene a livello della tuba uterina dove risalgono gli spermatozoi deposti in vagina durante il rapporto sessuale, tramite l'eiaculazione. Solo uno di essi ha la possibilità di penetrare all'interno dell'ovulo; infatti quest'ultimo, una volta fecondato, altera chimicamente la sua membrana impedendo il passaggio di altri spermatozoi. La fusione dei due gameti da origine ad una cellula, detta **zigote** dalla quale si svilupperà l'embrione.

La gravidanza

Già 30 ore dopo la fecondazione lo zigote inizia a dividersi rapidamente dando luogo all'embrione che scende verso l'utero in circa 6 giorni. Nell'arco di 3-4 giorni lo zigote è già trasformato in una passerella di cellule detta **morula** che, al 6°-7° giorno, si trasforma in una sfera cava, la **blastocisti**, formata dalla massa cellulare di cellule da cui si svilupperà l'embrione vero e proprio e da un involucro esterno, il **corion**. La blastocisti si impianta nella mucosa dell'utero che ha subito l'ideale trasformazione per accoglierla. Si forma, poi, la camera gestazionale che contiene il liquido amniotico in cui si trova l'embrione (che sarà detto feto a partire dal 2° mese di gravidanza) e la placenta, l'organo che unisce l'organismo fetale a quello materno. Placenta e feto sono uniti dal cordone ombelicale attraverso il quale la placenta provvede a trasmettere al feto l'ossigeno e le sostanze nutritive e, viceversa, a filtrare le scorie. La formazione completa del nuovo essere avviene nell'arco di 265 giorni.

FASI DELLO SVILUPPO EMBRIONALE E FETALE

Vengono di seguito espone in modo sintetico le fasi dello sviluppo embrionale e fetale umano.

- 4^a settimana di gravidanza: l'embrione misura circa 1,5 cm e pesa 3 g. Si forma l'amnios che è un sacchetto pieno di liquido, il liquido amniotico, che ha la funzione di proteggere il feto dagli urti e dagli sbalzi di temperatura.
- 6^a settimana: l'embrione è lungo circa 1 cm e pesa circa 10 g. Si cominciano a distinguere gli occhi, le orecchie, il naso e le dita. In questo periodo cominciano a svilupparsi gli organi interni. Da questo momento in poi non si parla più di sviluppo embrionale ma di sviluppo fetale.
- 3° mese: il feto è lungo circa 15 cm e pesa circa 30 g. In questa fase è possibile determinarne il sesso dal momento che sono distinguibili gli organi genitali.
- 5° mese: l'organismo del feto è quasi completo, anche se ancora immaturo.
- 7° mese: il feto è completamente formato.
- 8°-9° mese: il feto si posiziona per la nascita.

