



RAPPORTI ISTISAN 16|44

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori

A cura di R. Draisci, C. Abenavoli, L. Attias, M. Famele,
R.M. Fidente, L. Palleschi, D. Spagnolo



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Sigaretta elettronica:
linea guida per operatori,
organi di controllo e consumatori**

A cura di Rosa Draisci, Carmelo Abenavoli,
Leonello Attias, Marco Famele, Rosanna Maria Fidente,
Luca Palleschi, Domenico Spagnolo

Centro Nazionale Sostanze Chimiche

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
16/44**

Istituto Superiore di Sanità

Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori.

A cura di Rosa Draisci, Carmelo Abenavoli, Leonello Attias, Marco Famele, Rosanna Maria Fidente, Luca Palleschi, Domenico Spagnolo
2016, vi, 107 p. Rapporti ISTISAN 16/44

Questa linea guida presenta una panoramica sullo stato dell'arte delle conoscenze scientifiche, sull'evoluzione normativa a livello nazionale e internazionale, sulla storia tecnico-economica della sigaretta elettronica. Il documento prende in esame anche le ricadute per il cittadino attraverso studi epidemiologici. Sono stati anche ben definiti i possibili pericoli e rischi correlati ai liquidi di ricarica per sigaretta elettronica contemplando sia gli aspetti di pericolosità intrinseca agli stessi, legata alle sostanze presenti, sia i rischi derivanti dall'esposizione attiva e passiva. Si riportano anche indicazioni sul corretto utilizzo dell'articolo e sull'uso improprio dello stesso. Infine sono indicati gli obblighi per i produttori, in particolare alcune indicazioni sulle buone pratiche di fabbricazione e i criteri di autocontrollo, le istruzioni per il piano di campionamento da parte degli organi di controllo e le verifiche esterne per garantire la qualità dei controlli.

Parole chiave: Sigaretta elettronica; Consumatori; Produttori; Distributori; Sicurezza; Controllo; Rischi per la Salute

Istituto Superiore di Sanità

Electronic cigarette: guideline for operators, control bodies and consumers.

Edited by Rosa Draisci, Carmelo Abenavoli, Leonello Attias, Marco Famele, Rosanna Maria Fidente, Luca Palleschi, Domenico Spagnolo
2016, vi, 107 p. Rapporti ISTISAN 16/44 (in Italian)

This guideline is addressed to operators (producers and distributors), control bodies and consumers or their pertinent associations and it is based on both the available scientific evidences on the electronic cigarette, taking into account the national and international regulatory framework. This document provides information and recommendations on manufacturing, product safety and quality of the ingredients. It also describes obligations for producers, referring to the criteria of good manufacturing practice and self-control system criteria. Potential hazards and risks associated with refill liquids for electronic cigarette are defined, considering both chemical components and contaminants in liquids, and the risks from active and passive exposure to electronic cigarette aerosol. Epidemiological analysis of the electronic cigarette use and indications on the correct use are also reported. Finally, instructions on sampling plans issued by the control authorities and instructions on external quality controls about the performances of the laboratories engaged in testing of refill liquids are herein provided.

Keywords: Electronic cigarette; Producers; Distributors; Control Authorities; Management Bodies; Consumers; Health risks

Questo documento, realizzato nell'ambito del Progetto CCM 2013 "Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica", rappresenta uno dei risultati più importanti ottenuti fino ad oggi e dal quale ripartire per regolarizzare l'uso delle sigarette elettroniche creando regole, divieti e obblighi per ogni categoria interessata.

Per informazioni su questo documento scrivere a: rosa.draisci@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Rosanna Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo D (Ed.). *Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/44).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



*In memoria
di Gianfranco Sciarra
prezioso collega e caro amico
già Direttore del Laboratorio di Sanità Pubblica
Area Vasta Toscana Sud Est Azienda USL 7*

INDICE

Presentazione	v
Sigaretta elettronica: contesto sociale, scenario economico, aspetti legislativi e quadro epidemiologico <i>Carmelo Abenavoli, Marco Famele, Rosanna Mancinelli, Maria Letizia Polci, Domenico Spagnolo, Roberto Diecidue, Federica Mathis, Rosa Draisci</i>	1
Liquidi di ricarica per sigaretta elettronica: ingredienti e contaminanti <i>Carmelo Abenavoli, Marco Famele, Rosanna Maria Fidente, Gianluigi de Gennaro, Jolanda Palmisani, Paola Ranzuglia</i>	18
Liquidi di ricarica per sigaretta elettronica: valutazione dei pericoli e classificazione di pericolo <i>Paola Di Prospero Fanghella, Sonia D'Ilio, Maria Alessandra Nania</i>	27
Liquidi di ricarica: disposizioni legislative in materia di notifica <i>Marcello Longo, Monica Mazzola, Maristella Rubbiani, Carmelo Abenavoli, Silvia Alivernini, Maria Antonietta Orrù, Domenico Spagnolo, Paolo Izzo</i>	39
Produzione dei liquidi di ricarica: obblighi e buone norme per sicurezza e qualità <i>Silvia Alivernini, Paola Di Prospero Fanghella, Ludovica Malaguti Aliberti, Ida Marcello, Francesca Costamagna, Marco Famele, Patrizia Di Zeo</i>	47
Produzione di liquidi di ricarica: normativa e obblighi per il datore di lavoro <i>Ludovica Malaguti Aliberti, Maria Alessandrelli</i>	70
Valutazione del rischio di esposizione e protezione del consumatore <i>Leonello Attias, Domenico Spagnolo, Carmelo Abenavoli, Marco Famele, Luigia Scimonelli, Rosa Draisci, Anna Cenni, Maria Cristina Aprea, Gianluigi de Gennaro, Jolanda Palmisani</i>	73
Produzione di liquidi di ricarica per e-cig: azioni di controllo e autocontrollo <i>Rosa Draisci, Carmelo Abenavoli, Carolina Ferranti, Luca Palleschi, Laura Ciaralli, Paolo Stacchini</i>	98

PRESENTAZIONE

La significativa e recente diffusione sul mercato delle sigarette elettroniche quale alternativa alle sigarette convenzionali, per evitare gli effetti dannosi correlati alla combustione del tabacco e per ridurre i danni derivanti dal fumo passivo, costituisce motivo di interesse ma anche di preoccupazione per la salute pubblica. Le problematiche sottese riguardano la possibile iniziazione al fumo di sigarette a base di tabacco, la potenziale dipendenza della nicotina nei giovani e l'eventuale riscontro della presenza di sostanze pericolose nei liquidi di ricarica delle sigarette elettroniche sia come ingredienti sia come contaminanti, che potrebbero risultare tossiche per inalazione.

La linea guida è uno dei risultati del Progetto finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) nel 2013 “Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica”, coordinato dal Direttore del Centro Nazionale Sostanze Chimiche dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Dott.ssa Rosa Draisci. Il Progetto nasce al fine di rendere disponibili strumenti conoscitivi efficaci per definire un preciso quadro epidemiologico, per sviluppare procedure e metodi analitici utili ad elaborare modelli sperimentali idonei alla valutazione del rischio sui liquidi di ricarica e a creare valide strategie di controllo. Inoltre si il Progetto si propone di migliorare e sviluppare il processo di regolamentazione per la produzione e il corretto uso di *e-cig* è considerando molteplici aspetti e fornendo informazioni dettagliate e precise basate su prove scientificamente significative.

Questo documento si pone l'obiettivo di fornire, ai sensi del DL.vo 6/2016, corrette indicazioni ai produttori e ai fornitori per creare procedure precise e dettagliate per la produzione e l'immissione sul mercato dei liquidi di ricarica per sigarette elettroniche. La loro produzione deve garantire sia la qualità iniziale di tutti gli ingredienti sia quella del prodotto finale, deve fornire un livello di trasparenza nel processo di controllo e di verifica e deve garantire che i liquidi siano prodotti e confezionati in un ambiente igienico e sicuro. Inoltre fornisce indicazioni per gli Organi di controllo sui criteri di controllo in relazione alle sostanze contenute nei liquidi e sulla loro corretta etichettatura e classificazione ai sensi dei Regolamenti europei REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*) e CLP (*Classification, Labelling and Packaging*); provvede ad una stima del rischio per l'esposizione attiva/passiva degli utilizzatori e fornisce le corrette indicazioni per un uso consapevole ai consumatori. Gli aspetti normativi sono ampiamente presentati e discussi per fornire al lettore informazioni esaurienti. Sono riportati alcuni dei risultati degli studi condotti al fine di dare un supporto tecnico-scientifico *evidence-based* per il controllo e la definizione delle caratteristiche chimico-tossicologiche delle *e-cig*.

Attualmente sono in corso numerosi studi condotti da enti nazionali e internazionali in merito all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine delle sigarette elettroniche. Tra questi, uno di pubblicazione del 2016 sulla rivista *Tobacco Control* (Manzoli, 2016), ha fornito i risultati preliminari su efficacia e sicurezza a lungo termine delle sigarette elettroniche. Per avere i risultati finali di questa ricerca si dovrà attendere il 2019. I dati pubblicati sono comunque di grande importanza, poiché ancora oggi, in tutto il mondo, vi sono scarsissime informazioni sulla sicurezza a 24 mesi delle sigarette elettroniche, e il dibattito scientifico è molto acceso. Sostanzialmente, viene confermato che la sigaretta elettronica può essere un'alternativa per gli ex fumatori per non tornare a fumare sigarette, ma la sua efficacia per smettere di fumare è minima. Inoltre, anche se vi sono state più irritazioni/infiammazioni alle vie aeree superiori tra coloro che fumano contemporaneamente sigarette elettroniche e tradizionali, non sono emersi gravi effetti collaterali per chi usa la sigaretta elettronica, un dato particolarmente importante.

L'obiettivo generale del Progetto è quello di valutare i rischi per la salute umana associati all'esposizione a sostanze pericolose rilasciate dalla sigaretta elettronica, sia attraverso l'identificazione dei pericoli, l'elaborazione di scenari di esposizione e di studi sperimentali sia con l'attivazione di una rete di laboratori per la definizione e l'attuazione di Piani di controllo e autocontrollo per i preparati pericolosi e il potenziamento della collaborazione fra soggetti del Sistema Sanitario Nazionale ed Enti di ricerca.

Gli obiettivi specifici del Progetto possono essere sintetizzati in:

- *Obiettivo specifico 1*: identificazione dei pericoli connessi alle sostanze pericolose, sia contaminanti che ingredienti, nei liquidi di ricarica e nel vapore emesso e valutazione quantitativa degli effetti per la salute umana.
- *Obiettivo specifico 2*: definizione di un Piano di controllo, implementazione della rete dei laboratori e potenziamento della collaborazione fra soggetti del Sistema sanitario nazionale ed enti di ricerca.
- *Obiettivo specifico 3*: valutazione dell'esposizione attiva e passiva a sostanze pericolose rilasciate da sigarette elettroniche.
- *Obiettivo specifico 4*: caratterizzazione e gestione del rischio associato all'utilizzo della sigaretta elettronica e all'esposizione passiva.
- *Obiettivo specifico 5*: comunicazione dei pericoli e dei rischi.

Il metodo di lavoro su cui si è basato il Progetto è *evidence-based* per fornire dati oggettivi ai fini dello studio delle caratteristiche e della valutazione della sicurezza dell'articolo e della valutazione del rischio per la salute dei consumatori a breve e lungo termine.

Uno dei risultati del Progetto è stato l'elaborazione di questa linea guida che, in considerazione della complessità degli aspetti da considerare, si articola nei seguenti capitoli inerenti alle principali problematiche relative alla *e-cig*:

- sostanze nei liquidi di ricarica;
- valutazione dei pericoli e classificazione di pericolo;
- disposizioni in materia di notifica dei prodotti;
- produzione: obblighi e buone norme per la sicurezza e la qualità;
- obblighi per il datore di lavoro in materia di sicurezza;
- valutazione del rischio e tutela del consumatore;
- azioni di controllo e di autocontrollo.

La linea guida è dedicata ai criteri di controllo e relativa proposta di campionamento; alla Rete dei laboratori sulla base dell'Accordo n. 88/CSR del 7 maggio 2015 su prodotti chimici, compresi i criteri di selezione dei metodi di prova; agli operatori sanitari ma anche ai produttori, ai fabbricanti, alle relative associazioni e agli organismi competenti per l'elaborazione delle norme e delle procedure di valutazione della conformità.

È auspicabile che la multidisciplinarietà delle competenze e degli aspetti considerati possa fornire strumenti utili per la soluzione dei problemi aperti sull'uso delle *e-cig* e possa contribuire ad un migliore controllo a tutela della salute del consumatore e alla messa a punto di strategie efficaci di intervento anche normativo a livello nazionale e internazionale.

Bibliografia

- Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, La Vecchia C, Siliquini R, Ricciardi W, Marzuillo C, Villari P, Fiore M; ISLESE Working Group. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. *Tob Control* 2016;0:1-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052822.

SIGARETTA ELETTRONICA: CONTESTO SOCIALE, SCENARIO ECONOMICO, ASPETTI LEGISLATIVI E QUADRO EPIDEMIOLOGICO

Carmelo Abenavoli (a), Marco Famele (a), Rosanna Mancinelli (a), Maria Letizia Polci (a), Domenico Spagnolo (a), Roberto Diecidue (b), Federica Mathis (b), Rosa Draisci (a)

(a) Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze della Regione Piemonte, ASL TO3, Torino

Introduzione

Attualmente in Europa una larga fascia di popolazione è affetta da patologie legate all'uso del fumo di tabacco, uno tra i più significativi fattori di rischio prevenibili di malattia. Questa dipendenza ha costituito sempre e costituisce un problema di salute pubblica, che richiede un intervento multidisciplinare basato non solo su azioni sanitarie ma anche sull'introduzione di nuove normative e politiche di prevenzione. Nel 2016 viene emanato il DL.vo n. 6 del 12 gennaio 2016 che recepisce la Direttiva europea 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati. Tale decreto rappresenta un passo significativo verso una più efficace protezione dei cittadini dai danni alla salute causati dal consumo di prodotti del tabacco e dall'esposizione al fumo passivo. In questo quadro di allerta sanitaria sono state proposte nel tempo diverse alternative al fumo di tabacco per la riduzione del rischio e del danno. Tra queste soluzioni alternative è comparsa sul mercato la sigaretta elettronica, prodotta dalla *Ruyan Company* su brevetto cinese, pubblicizzata come soluzione efficace e innovativa contro i danni da tabacco (Hon, 2004).

La sigaretta elettronica, indicata anche come *e-cig*, è stata proposta sul mercato come ausilio per smettere di fumare e per combattere il tabagismo nonché come strumento utile per ridurre i danni derivanti dal fumo passivo, poiché le sigarette elettroniche emettono vapore, convertendo un liquido in un aerosol inalabile, e non sostanze legate alla combustione del tabacco. Il liquido è generalmente composto da una miscela di glicole propilenico con o senza nicotina, glicerina vegetale, acqua e aromi. Ad oggi le sigarette elettroniche, pur essendo vendute anche in farmacia, non sono classificate come prodotti anti-fumo e quindi non sono prodotte seguendo gli standard imposti ai prodotti farmaceutici come accade invece per i prodotti, che rilasciano nicotina in maniera controllata, quali, ad esempio, cerotti e gomme.

Nel 2014 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO), che definisce le sigarette elettroniche come *Electronic Nicotine Delivery Systems* (ENDS) cioè sistemi elettronici di somministrazione della nicotina, segnala che gli studi scientifici a disposizione non sono esaustivi riguardo la qualità, la sicurezza e l'efficacia delle *e-cig*, né vi sono sufficienti evidenze scientifiche per validare l'affermazione che il prodotto aiuti a smettere di fumare (WHO, 2014).

La *British Medical Association* (BMA) nel 2014 segnala che, a livello europeo, esistono ampie differenze nelle autorizzazioni richieste, nei luoghi di rivendita autorizzati e nelle restrizioni imposte sulla pubblicità, sulla vendita e sull'utilizzo nei luoghi pubblici della sigaretta elettronica e che tali differenze necessitano di essere armonizzate (BMA, 2014).

Gli effetti fisici e comportamentali, che nel tempo potevano essere riscontrati tra gli utilizzatori più giovani (Walley, 2015), incominciano a destare preoccupazione.

Studi recenti riportano dibattiti su efficacia e sicurezza della sigaretta elettronica ai fini della cessazione del fumo, particolare argomento che sicuramente necessita di essere ulteriormente approfondito. A questo proposito un lavoro svolto attraverso la revisione sistematica della letteratura sull'argomento, valuta criticamente l'affermazione che la *e-cig* sia un efficace strumento per la cessazione del fumo (Loakeimidis, 2016). Ad oggi, i pareri sono contrastanti a causa della scarsità di risultati a lungo termine, di dati randomizzati e controllati e di gruppi di controllo adeguati. Gli studi tossicologici e clinici sulla sigaretta elettronica non sono ancora conclusivi né per valutare e prevedere gli effetti a lungo termine sulla salute, né per raccomandarne l'uso per fini terapeutici.

L'uso di *e-cig* come prodotto efficace per smettere di fumare le sigarette tradizionali non è stato ancora sancito e la stessa WHO e l'AHA (*American Heart Association*) raccomandano cautela nell'uso.

Inoltre, le informazioni non del tutto esaustive relative alla effettiva composizione chimica e, quindi, alla sicurezza d'uso dei liquidi di ricarica, disponibili sul mercato anche separatamente dagli ENDS, sono in contrapposizione alla vendita libera, vasta e incontrollata degli stessi ampiamente disponibili e facilmente acquisibili anche tramite mercato elettronico.

La *Food and Drug Administration* (FDA) mette in guardia verso l'uso incontrollato della *e-cig* come alternativa "sana" alla sigaretta tradizionale o come strumento per la disassuefazione dal fumo di tabacco e segnala che è necessario verificare la presenza e l'eventuale rilascio di contaminanti tossici per la salute.

Dal 2016 la stessa regolamenta anche la fabbricazione, l'importazione, l'imballaggio, l'etichettatura, la pubblicità, la promozione, la vendita e la distribuzione di componenti e parti delle *e-cig* (FDA, 2016). Nonostante le azioni intraprese, ad oggi l'uso di *e-cig* richiede ulteriore armonizzazione tra gli Stati Membri della Unione Europea per quanto concerne gli aspetti della commercializzazione e dell'uso dell'articolo.

Anche le informazioni, fornite dai produttori, sono spesso insufficienti, parziali o non corrette e i primi risultati sperimentali hanno dimostrato che nei liquidi di ricarica possono essere presenti ingredienti in grado di causare effetti a breve termine quali irritazione delle vie aeree e diverse e varie reazioni allergiche. Non si può escludere che possano esserci effetti negativi per la salute a causa dell'inalazione prolungata nel tempo (Farsalinos, 2015). Il rischio potrebbe dipendere dalla presenza di sostanze pericolose nei liquidi di ricarica, dalla formazione di sostanze tossiche in relazione alle modalità d'uso e anche dalla via di esposizione, che ha caratteristiche diverse da quella del fumo di tabacco.

L'uso delle sigarette elettroniche può essere inquadrato nell'ambito della prevenzione/strategia di riduzione del danno provocato da quelle tradizionali e coinvolge la politica sanitaria sia a livello centrale con il Ministero della Salute che territoriale con le Regioni/Province Autonome (PA) e le Aziende Sanitarie Locali (ASL). Richiede la messa a punto di piani continuamente aggiornati con l'obiettivo di ampliare la cultura della prevenzione nel campo dell'uso e della dipendenza da *e-cig* come la campagna di comunicazione che è stata fatta contro il tabagismo per i problemi relativi all'uso e alla dipendenza del tabacco (Ministero della Salute, 2015).

In generale se da una parte c'è consenso sul fatto che la *e-cig* debba essere più adeguatamente regolamentata, dall'altra vi è una discordanza tra le possibili opzioni di intervento regolatorio in quanto l'uso della sigaretta elettronica pone degli interrogativi di ordine medico e sociale tali che differenziano questo dispositivo da un semplice prodotto di consumo.

Le diverse politiche adottate dai vari Stati Membri possono essere ricondotte a quattro diversi approcci al dispositivo:

- prodotto di consumo;
- prodotto del tabacco;
- dispositivo medico;
- proibizione completa.

L'evoluzione delle Direttive internazionali sulle *e-cig* è seguita con attenzione dalla Federazione nazionale unitaria dei farmacisti titolari italiani (Federfarma) e a livello europeo da *Pharmaceutical Group of the European Union* (PGEU), che vigilano sia per garantire la salute dei consumatori, sia per evitare che la regolamentazione di tali dispositivi, *medical device*, faccia cadere in secondo piano l'uso dei trattamenti sostitutivi (cerotti, gomme, compresse, pastiglie, inalatori).

Ad oggi, non esistono norme cogenti per la standardizzazione della composizione chimica e per la produzione delle varie miscele.

Caratteristiche tecniche della sigaretta elettronica

Il prodotto nasce come articolo monouso che simula, nell'estetica, la sigaretta tradizionale.

Essendo un prodotto fortemente caratterizzato dall'attenzione al consumatore, la sigaretta elettronica ha subito, in tempi brevi, delle modifiche tecniche ed estetiche tese alla soddisfazione edonistica dello svapatore.

L'*e-cig* si è evoluta in due direzioni: quella che la distingue nettamente dall'estetica della sigaretta tradizionale, e in altre che imitano le forme di fumo più eleganti quali la pipa, il sigaro e il narghilè elettronico ovvero la pipa ad acqua (*e-shisha*).

Va sottolineata anche l'evoluzione delle batterie, sempre più performanti e spesso ingombranti. Inizialmente, infatti, la loro potenza era non variabile e determinata dal produttore, mentre ormai quasi tutte le Case propongono batterie fornite di potenziometro, atto a variare la resistenza e quindi a regolare in maniera più fine la *hit*, ovvero il colpo in gola, la sensazione piacevole più o meno intensa che il fumatore avverte all'altezza della laringe inspirando il fumo, adattandola ai personali bisogni di ogni svapatore.

I liquidi di ricarica per sigaretta elettronica sono costituiti da un "liquido base" composto al 90% da una miscela tra glicole propilenico (CAS 57-55-6) e glicerolo (CAS 56-81-5), in proporzioni tra loro variabili, e per il restante 10% da acqua. A seconda del tipo di effetto desiderato si variano le proporzioni tra glicole propilenico e glicerolo. Quest'ultimo infatti produce un vapore più denso e consistente, a scapito della *hit* e del gusto; mentre il primo produce poco vapore denso ed esalta sia la *hit* sia il gusto dell'aroma. Alla miscela di base possono essere aggiunti nicotina e fragranze. Queste ultime sono solitamente aromi ad uso alimentare, e coprono una gamma che va dai frutti (mela, banana, fragola, ciliegia, ananas, mirtillo, limone, ecc.) o loro mix (macedonia, frutti rossi, ecc.), ai fiori od altri aromi quali vaniglia, liquirizia, cacao, menta, cappuccino e gomma da masticare, solo per citarne alcuni. Sono altresì presenti fragranze che mimano alcuni liquori quali brandy, rum, whisky e grappa, oppure cocktail quali Mohito, Margarita, Negroni, Martini, Cuba Libre. La combinazione di aromi è virtualmente infinita. Gli aromi più graditi sono le essenze tabaccose, con o senza nicotina, in tutte le declinazioni delle note del tabacco (per sigari, pipa, sigarette), che spesso imitano nel nome i più famosi marchi presenti sul mercato. Agli aromi tabaccosi è spesso associata una fragranza (es. tabacco cioccolato e menta) per dar loro una nota esotica e diversa dal fumo tradizionale.

Contesto sociale e scenario economico

L'efficace attività di marketing dei produttori e dei distributori ha raggiunto imponenti fatturati, facendo leva sulla novità del prodotto, sulla varietà delle soluzioni proposte, sulla facilità di accesso, sulla strategia di vendita e di comunicazione. Il mercato della *e-cig* pertanto ha raggiunto livelli di massima espansività, nonostante la parzialità delle conoscenze.

Alcune indagini statistiche condotte a livello internazionale tra i fumatori di *e-cig* suggeriscono che molti utilizzatori sono ex fumatori o fumatori di sigarette tradizionali che utilizzano le sigarette elettroniche per ridurre il numero di sigarette fumate o per smettere di fumare; alcuni non hanno mai sperimentato il fumo di tabacco.

Sono stati inoltre riscontrati problemi a livello di produzione dei dispositivi e dei liquidi di ricarica per le *e-cig* a causa della mancanza di standardizzazione e dell'assenza/insufficienza di controlli di qualità nella produzione. Ci sono anche irregolarità nella etichettatura quali, ad esempio, la non corretta o incompleta descrizione delle precauzioni d'uso, della presenza di nicotina in prodotti etichettati come privi di nicotina o con concentrazioni diverse da quelle dichiarate.

In considerazione della tossicità della nicotina sia per contatto che per ingestione, la Commissione Europea ha ritenuto opportuno emanare la Decisione (UE) 2016/586 del 14 aprile 2016 al fine di garantire che i meccanismi di ricarica delle sigarette elettroniche, fabbricate o importate nell'Unione, siano dotati di un'adeguata protezione contro le perdite di liquido tramite meccanismi di controllo dell'erogazione e di adeguati sistemi di chiusura/apertura. Inoltre è obbligatorio fornire istruzioni che riportino anche le rispettive compatibilità tra sigarette elettroniche e contenitori di liquidi per ricarica. Queste precauzioni sono necessarie per evitare contatti accidentali soprattutto da parte dei bambini (Buettner-Schmidt *et al.*, 2016).

La comunità scientifica ha avanzato inoltre l'ipotesi che l'uso di *e-cig* potrebbe essere, soprattutto per alcuni giovani, la porta di ingresso verso l'iniziazione al fumo di tabacco e alla dipendenza da nicotina. E' stata segnalata anche la relativa facilità con cui questi dispositivi possono essere utilizzati per inalare sostanze di diversa origine, legale ma anche illegale. Alcuni autori, infatti, riportano la facilità di reperimento di liquidi di ricarica contenenti cannabinoidi e la possibilità di inalare cannabinoidi con la *e-cig* come un nuovo modo molto attrattivo soprattutto per la popolazione più giovane (Giroud *et al.*, 2015).

La sigaretta elettronica è figlia del fermento culturale nonché tecnico-tecnologico che ha attraversato la fine del XIX secolo. Nel 1891, infatti, Valeriano Gonzalez deposita negli Stati Uniti il brevetto n. US455614 relativo allo *smoking device*. Ad esso seguono, nell'arco di poco più di un secolo, almeno altri 20 brevetti relativi a dispositivi che permettano l'inalazione di tabacco, suoi derivati o aromi, aggirando la pernicioso pratica della combustione dalla quale si sviluppano almeno 4000 sostanze chimiche tossiche e cancerogene (Lee *et al.*, 2011). La moderna sigaretta elettronica deriva da un prototipo ad ultrasuoni ideato nel 2003 ad Hong Kong dal farmacista cinese Hon Lik, forte tabagista intenzionato a cessare l'utilizzo delle sigarette. Nel 2004 la Golden Dragon Holdings Corporate Limited, riconducibile al Dott. Hon Lik, brevetta in Canada il dispositivo come *non-smokable electronic spray cigarette*, denominato commercialmente Ruyan (fumo, in cinese), progenitore delle moderne sigarette elettroniche (Hon, 2004). Attualmente, praticamente tutti gli ENDS in commercio utilizzano una resistenza elettrica invece dell'emettitore di ultrasuoni per vaporizzare il liquido di ricarica (comunemente detto *e-liquid* o *e-juice*).

Inizialmente, sulla scia dell'esperienza di Hon Lik, le *e-cig* sono vendute come metodo alternativo alle gomme da masticare e ai cerotti alla nicotina utilizzati dai forti tabagisti per interrompere la dipendenza dal fumo tradizionale, anche se la WHO non le include nelle *Nicotine Replacement Therapies* (NRT). Sulla scia delle considerazioni della WHO, e in vista

della normativa sui tabacchi, la TVECA (*Tobacco Vapor Electronic Cigarette Association*), associazione che accoglie circa l'80% dei produttori europei di *e-cig*, nel 2013 aveva dichiarato che le *e-cig* non sono un prodotto alternativo alle NRT, bensì un prodotto del tabacco utilizzabile come opzione meno dannosa al fumo tradizionale.

La totale mancanza di norme concernenti l'*e-cig* al momento della sua immissione sul mercato, ha inoltre favorito una politica pubblicitaria estremamente aggressiva, sbandierando la "libertà di fumare anche dove è vietato".

Di seguito alcuni esempi ancora reperibili in rete:

- Con la sigaretta elettronica avrai solo il piacere, niente tabacco. Smetti con le sigarette tradizionali o diminuisci drasticamente. Scegli un nuovo modo di fumare senza i rischi legati al fumo delle sigarette. Solo vapore acqueo, non c'è ombra di combustione come nelle sigarette.
- Quando vuoi, dove vuoi, con chi vuoi. Tutta la libertà di fumare grazie alle sigarette elettroniche in qualsiasi locale senza preoccuparsi più di chi ti sta accanto. Basta con mozziconi e posacenere sgradevoli all'olfatto: nessun indizio, dall'ufficio alla tua auto.
- La sigaretta elettronica è un prodotto nuovo, rivoluzionario. Priva di combustione, nessun fumo passivo, non fastidiosa in quanto non emette alcun odore, la sigaretta elettronica non è soggetta ad alcuna legge che ne vieti l'utilizzo in luoghi pubblici o privati.

Esistendo un completo vuoto normativo all'epoca della sua immissione in commercio, il fumo elettronico era disponibile per chiunque, anche per coloro ai quali i prodotti tradizionali del tabacco sono interdetti per legge (minorenni).

Sensorialmente, la sigaretta elettronica promette un'esperienza del tutto simile a quella del tabacco combusto, soprattutto in termini di *hit*.

La *hit* per il fumo tradizionale è definita dalla "robustezza" del prodotto, determinata dalla qualità di tabacco utilizzata e dalla sua lavorazione. Il principale responsabile dell'*hit* nella *e-cig* è la nicotina, ma si può sopperire anche utilizzando alcool (vietato in UE dalla corrente normativa), acetaldeide (che in concentrazioni superiori a 1%, ha classificazione della miscela come cancerogena di categoria 2), una maggiore quantità di glicole propilenico o variando la resistenza degli atomizzatori, che in genere va da 1,5 Ohm agli oltre 6 Ohm. All'aumentare della resistenza, infatti, corrisponde una vaporizzazione più spinta del liquido per sigaretta elettronica.

Quello delle sigarette elettroniche è stato un esempio di quanto un mercato ipertrofico e "dopato" possa portare, nel corto-medio periodo, ad una parziale *débâcle* commerciale. Dai dati dell'Associazione Nazionale Produttori Fumo Elettronico (ANAFE-Confindustria), nel periodo di boom commerciale, ovvero nel triennio 2011-2013, sul territorio nazionale sono stati aperti circa 4000 esercizi commerciali. Il numero di svapatori è contemporaneamente esploso, raggiungendo la ragguardevole cifra di 2 milioni di consumatori nel 2013 (Comunicato Stampa ISS n. 17/2013).

In un secondo tempo, ovvero nel biennio 2013-2014 c'è stato un crollo verticale delle vendite, con una perdita di circa 300 milioni di euro e la contrazione del numero di svapatori ad 800.000, dei quali solo 250.000 abituali. Conseguentemente, il numero di esercizi commerciali collegati alla *e-cig* si è ridotto a circa un quarto, ovvero, secondo i dati ANAFE, ad un numero compreso tra i 1200 e i 1600.

Questo crollo verticale è stato influenzato da più fattori, quali:

- legislazione non esaustiva;
- crisi economica;
- mercato elettronico;

- mercato illegale;
- rinuncia totale alla dipendenza da nicotina da parte di alcuni utilizzatori;
- ritorno al fumo tradizionale da parte di alcuni consumatori;
- informazioni contrastanti sulla nocività della *e-cig*.

Nel 2015 il numero di svapatori abituali si è incrementato del 71% circa, attestandosi sulla cifra di circa 350.000 consumatori, anche se, a causa del mercato illegale, il Ministero dell'Economia e delle Finanze (MEF) ha registrato gettito di soli 5 milioni di euro. Le proiezioni di *Euromonitor International* per il 2016 descrivono uno scenario di crescita pari al 51% che dovrebbe riportare, secondo le previsioni di ANAFE, il numero degli svapatori a circa 500.000, per un gettito pari a circa 350 milioni di euro. Queste previsioni sono state proiettate anche in funzione del DL.vo 6/2016 “Recepimento della Direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la Direttiva 2001/37/(CE)”.

Evidenze scientifiche e rischi di uso improprio

I possibili effetti della nicotina sono stati oggetto di attenzione in uno studio del 2011 (Etter & Bullen, 2011), nel quale è stata analizzata la concentrazione di cotinina (il principale metabolita della nicotina) nella saliva di 30 fumatori di sigaretta elettronica, riscontrandone livelli paragonabili a quello rilevato nella saliva dei fumatori di sigaretta tradizionale.

Ulteriori dubbi per la salute degli utilizzatori e la sicurezza delle *e-cig* sono riportati nello studio del 2013 (Williams *et al.* 2013) nel quale si afferma, in riferimento al nano particolato metallico, che la presenza di particelle metalliche e di silicati nell'aerosol emesso da cartomizzatori, dimostra la necessità di migliorare i controlli di qualità nella progettazione e nella produzione della sigaretta elettronica e la necessità di ulteriori studi sulle possibili ricadute sulla salute dei consumatori e degli astanti.

Tra i tanti lavori uno di notevole importanza sempre del 2013, analizza i livelli di cotinina sierica sia di utilizzatori di sigaretta elettronica sia di astanti (Flouris *et al.* 2013).

In un comunicato stampa del 15 dicembre 2015, il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) afferma che:

“Il vapore della sigaretta elettronica non è innocuo come sembra: l'assunzione di nicotina e la dipendenza sono analoghe a quelle da fumo 'normale', l'effetto ansiogeno è addirittura maggiore, mentre l'astinenza acuta è minore”.

A dimostrarlo un gruppo di ricercatori italiani, guidato dall'In-CNR e l'Università degli Studi di Milano, che ha analizzato gli effetti neurochimici e comportamentali dei vapori di nicotina assunti attraverso la sigaretta elettronica (Ponzoni *et al.* 2015).

Questi riportati sono solo alcuni delle migliaia di studi (circa 4000) relativi alla parola chiave *electronic cigarette* pubblicati e consultabili su PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Un probabile uso improprio delle sigarette elettroniche è l'uso di sostanze vietate in Italia quali marijuana e hashish. Se, infatti, è facile reperire in rete *e-liquid* contenenti Tetraidrocannabinolo (THC), consentiti in alcuni Paesi in quanto questo principio attivo è utilizzato per scopi farmacologico/terapeutici, il caso di spaccio di hashish e marijuana avvenuto in una scuola secondaria superiore di Torino (ANSA, 2016) mette in evidenza i rischi che una tecnologia flessibile come quella delle sigarette elettroniche possa intrinsecamente comportare.

Quadro normativo

La normativa applicabile alla sigaretta elettronica è costituita da una serie di normative riguardanti il settore dell'elettronica, il codice del consumo e la sicurezza generale dei prodotti, i prodotti del tabacco e la classificazione, etichettatura e imballaggio di sostanze e miscele pericolose.

L'assenza di disposizioni cogenti e di norme volontarie specifiche che fissassero standard di qualità per la produzione dei dispositivi e dei liquidi di ricarica in merito ai contenuti e concentrazioni delle singole sostanze, alla purezza degli ingredienti, alla sicurezza e alle raccomandazioni per un uso sicuro, ha spinto molti produttori a unirsi in associazioni al fine di far fronte alle lacune legislative e garantire prodotti di qualità. È il caso dell'*American E-liquid Manufacturing Standard Association* (AEMSA), un'associazione di produttori di liquidi di ricarica statunitense nata nel 2012 con lo scopo di elaborare delle linee guida (AEMSA Version 2.3.1 - 2016) per regolamentare il processo di fabbricazione dei liquidi di ricarica e garantire che esso avvenga secondo idonei standard di produzione. Tali norme nascono con la finalità di garantire ai consumatori che i liquidi fabbricati dai soci AEMSA siano prodotti con professionalità, precisione e sicurezza.

A livello europeo, si è dovuto attendere la revisione della Direttiva dei Prodotti del Tabacco nel 2014 che ha introdotto norme che disciplinano in modo specifico la lavorazione, presentazione e vendita delle sigarette elettroniche e dei liquidi di ricarica. Tale Direttiva ha sostituito la Direttiva 2001/37/CE con lo scopo di allineare la normativa al mercato e agli sviluppi scientifici e internazionali del settore del tabacco e per far fronte alle debolezze e lacune nella normativa preesistente. La Direttiva 2014/40/EU è stata recepita in Italia con il DL.vo 6/2016.

In questa sezione della Linea Guida vengono trattate le norme applicabili ai liquidi di ricarica per sigarette elettroniche con riferimento alle normative sulle lavorazioni e produzione dei prodotti del tabacco e quelle relative alla classificazione ed etichettatura delle miscele. Vengono inoltre trattate le norme inerenti al codice del consumo.

DL.vo 6/2016

Le sigarette elettroniche e i relativi contenitori di liquido di ricarica sono disciplinati nell'ambito del DL.vo 6/2016 (art. 21), pertanto possono essere immessi sul mercato sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica solo se conformi alle disposizioni di tale decreto, a meno che siano soggetti a un obbligo di autorizzazione ai sensi del DL.vo 219/2016 (concernente i medicinali per uso umano) o ai requisiti prescritti dal DL.vo 46/1997 (concernente i dispositivi medici).

Le disposizioni del DL.vo 6/2016 si applicano a decorrere dal 20 maggio 2016 salvo per sigarette elettroniche o contenitori di liquido di ricarica fabbricati o immessi in libera pratica prima del 20 novembre 2016 per i quali è autorizzata fino al 20 maggio 2017 l'immissione dei prodotti non conformi al Decreto (art. 28).

Secondo l'art. 21, comma 2 del Decreto, al fine di garantire un grado di sorveglianza e di controllo, i fabbricanti e gli importatori di sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica effettuano una notifica al Ministero della Salute e al Ministero dell'Economia e delle Finanze, dei pertinenti prodotti prima che siano immessi sul mercato. La notifica è presentata elettronicamente sei mesi prima della prevista immissione sul mercato. Per le sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica immessi sul mercato prima del 20 maggio 2016, la notifica è presentata entro sei mesi da tale data. Per ogni modifica sostanziale dei prodotti è

presentata una nuova notifica. A seconda che il prodotto sia una sigaretta elettronica o un contenitore di liquido di ricarica, la notifica contiene le seguenti informazioni (art. 21 comma 3):

- a. denominazione e recapito del fabbricante, della persona giuridica o fisica responsabile all'interno dell'Unione Europea e, se del caso, dell'importatore nell'Unione europea;
- b. elenco di tutti gli ingredienti contenuti nel prodotto e delle emissioni risultanti dal suo impiego, suddivisi per marca e tipo, compresi i relativi quantitativi;
- c. dati tossicologici riguardanti gli ingredienti e le emissioni del prodotto, anche quando riscaldati, con particolare attenzione ai loro effetti sulla salute dei consumatori quando inalati e tenendo conto, tra l'altro, degli effetti di dipendenza;
- d. informazioni sulle dosi e sull'assorbimento di nicotina in condizioni di consumo normali o ragionevolmente prevedibili;
- e. descrizione delle componenti del prodotto compresi, se del caso, il meccanismo di apertura e di ricarica della sigaretta elettronica o del contenitore del liquido di ricarica;
- f. descrizione del processo di produzione, compreso se comporti la produzione in serie, e dichiarazione attestante che il processo di produzione assicura la conformità ai requisiti dell'art. 21;
- g. dichiarazione attestante la piena responsabilità del fabbricante e dell'importatore riguardo alla qualità e alla sicurezza del prodotto, quando è immesso sul mercato e utilizzato in condizioni normali o ragionevolmente prevedibili.

A norma del DL.vo 6/2016 (art. 21, comma 6), è consentito immettere sul mercato solo liquidi contenenti nicotina la cui concentrazione non superi i 20 mg/mL. Tale concentrazione consente un rilascio di nicotina comparabile alla dose di nicotina consentita derivante da una sigaretta tradizionale durante il tempo necessario per fumare tale sigaretta. Al fine di limitare i rischi associati alla nicotina, il Decreto fissa inoltre le dimensioni massime per i contenitori di liquido di ricarica (non superiore a 10 mL), le cartucce e i serbatoi (non superiore a 2 mL) e viene consentito di immettere sul mercato solo sigarette elettroniche che rilascino dosi di nicotina a livelli costanti in condizioni normali d'uso. Il rilascio di nicotina a livelli costanti in condizioni normali d'uso è infatti necessario per motivi di protezione della salute, sicurezza e qualità, nonché per evitare il rischio di consumo accidentale di dosi elevate.

Le sigarette elettroniche e i contenitori di liquido di ricarica, nelle mani dei bambini, potrebbero comportare rischi per la salute. A tal fine la Decisione (UE) 2016/586 sottolinea la necessità di assicurare che tali prodotti siano a prova di bambino e di manomissione, anche per mezzo di un'etichettatura, di una chiusura e di meccanismi di apertura a prova di bambino. Devono inoltre essere protetti contro la rottura e le perdite e devono essere muniti di un meccanismo per una ricarica senza perdite. Poiché la nicotina è una sostanza pericolosa e tenuto conto dei rischi potenziali per la salute e la sicurezza, i liquidi contenenti nicotina devono essere immessi sul mercato solo in sigarette elettroniche o in contenitori di liquido di ricarica che rispondono a determinati requisiti di sicurezza e di qualità.

Ai sensi dell'art. 21, comma 17 del DL.vo 6/2016, i fabbricanti e gli importatori di sigarette elettroniche e di contenitori di liquido di ricarica presentano annualmente al Ministero della Salute e al Ministero dell'Economia e delle Finanze dati completi su:

- volume delle vendite;
- informazioni sulle preferenze dei vari gruppi di consumatori, compresi i giovani, i non fumatori e i principali tipi di utilizzatori attuali;
- nodo di vendita dei prodotti;
- sintesi di eventuali indagini di mercato svolte riguardo a quanto sopra.

I fabbricanti, gli importatori e i distributori di sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica istituiscono e mantengono un sistema di raccolta delle informazioni su tutti i presunti

effetti nocivi di tali prodotti sulla salute umana. Qualora uno qualsiasi di questi operatori economici ritenga o abbia motivo di credere che le sigarette elettroniche o i contenitori di liquido di ricarica di cui dispone e che sono destinati a essere immessi sul mercato o sono immessi sul mercato non siano sicuri o non siano di buona qualità o non siano in altro modo conformi al DL.vo 6/2016, prende immediatamente le misure correttive necessarie per rendere tale prodotto conforme alla Direttiva, per ritirarlo o richiamarlo, a seconda dei casi.

In tali casi, l'operatore economico è altresì tenuto a informare immediatamente il Ministero della Salute e il Ministero dell'Economia e delle Finanze, nonché le autorità di sorveglianza del mercato degli Stati Membri nei quali il prodotto è reso disponibile o destinato a essere reso disponibile precisando, in particolare, il rischio per la salute umana e la sicurezza e le eventuali misure correttive prese, come pure i risultati di tali misure correttive. Il Ministero della Salute e il Ministero dell'Economia e delle Finanze possono inoltre chiedere agli operatori economici informazioni supplementari, per esempio riguardo agli aspetti della sicurezza e della qualità o agli eventuali effetti nocivi delle sigarette elettroniche o dei contenitori di liquido di ricarica.

Il DL.vo 6/2016 disciplina, inoltre, le comunicazioni commerciali per la promozione di sigarette elettroniche e contenitori di liquidi di ricarica (art. 21 comma10).

Decisione (UE) 2016/586

Ai sensi degli articoli 20 (paragrafi 3 e 13) e 25 della Direttiva 2014/40/EU e in considerazione della tossicità dei liquidi contenenti nicotina e al fine di garantire che le sigarette elettroniche possano essere ricaricate in modo tale da ridurre il rischio di contatto cutaneo e di ingestione accidentale di tali liquidi, la Commissione Europea ha ritenuto opportuno emanare la Decisione (UE) 2016/586 del 14 aprile 2016 pubblicata su *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 101/16. Tale Decisione stabilisce le norme tecniche per il meccanismo di ricarica delle sigarette elettroniche e secondo le disposizioni previste possono essere immessi sul mercato sigarette elettroniche e liquidi di ricarica solo se il meccanismo con cui le sigarette vengono ricaricate soddisfa particolari condizioni. In particolare, i meccanismi di ricarica devono essere forniti di un meccanismo di controllo dell'erogazione che emette non più di 20 gocce/min costituito da un ago saldamente fissato lungo almeno 9 mm e più stretto dell'apertura del serbatoio della sigaretta elettronica con cui viene utilizzato. In alternativa il meccanismo di ricarica deve operare mediante un sistema di alloggiamento grazie al quale il liquido viene lasciato nel serbatoio della sigaretta elettronica solo quando il contenitore del liquido di ricarica è collegato a quest'ultima.

Nel caso della prima tipologia di meccanismo, le istruzioni per l'uso delle sigarette elettroniche devono obbligatoriamente indicare larghezza dell'ago o la larghezza dell'apertura del serbatoio in modo da consentire al consumatore di determinare la compatibilità tra contenitori di liquido di ricarica e sigarette elettroniche.

Regolamenti CLP e REACH

Gli obblighi di classificazione, imballaggio ed etichettatura dei liquidi di ricarica sono regolamentati dal Regolamento (CE) 1272/2008 (*Classification, Labelling and Packaging*, CLP), entrato in vigore nell'Unione Europea il 20 gennaio del 2009. Esso modifica e abroga le Direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e reca modifica al Regolamento (CE) 1907/2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (*Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*, REACH). Esso istituisce inoltre l'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA).

Il Regolamento CLP recepisce in ambito comunitario, con qualche modifica, i criteri armonizzati di classificazione ed etichettatura del *Globally Harmonised System of classification and labelling of chemicals* (GHS) elaborato dalle Nazioni Unite.

Ai sensi del Regolamento CLP, il fabbricante/l'importatore è responsabile della corretta classificazione ed etichettatura dei liquidi di ricarica sulla base della composizione quali/quantitativa. Ai fini della classificazione dei liquidi contenenti nicotina, i responsabili dell'immissione in commercio devono prendere quale riferimento la classificazione ufficiale della nicotina riportata in allegato VI del Regolamento CLP e dei successivi adeguamenti. Per un approfondimento più dettagliato sulla corretta classificazione ed etichettatura dei liquidi di ricarica ai sensi del Regolamento CLP, si rimanda al capitolo 3 ("Valutazione dei pericoli e classificazione del pericolo").

La commercializzazione o l'importazione da paesi extra-UE di liquidi di ricarica comporta l'applicazione del Regolamento REACH.

In accordo all'art. 5 del suddetto Regolamento, le sostanze in quanto tali o in quanto componenti di miscele, possono essere fabbricate nella Comunità o immesse sul mercato solo se regolarmente registrate all'ECHA. Nel caso in cui la produzione/importazione della sostanza risultasse superiore a una 1 t/anno scatta l'obbligo di registrazione da parte di fabbricanti e importatori (art. 6.1, Regolamento REACH). Nel caso in cui il fabbricante si fosse trovato nella condizione di registrare, questi deve effettuare un'analisi della composizione della miscela al fine di identificare i componenti e quantità e registrarli singolarmente. Qualora questa procedura non fosse stata eseguita, sarebbe obbligo dell'importatore, in mancanza di idonea documentazione, assumersi l'onere di effettuare le opportune prove per individuare le sostanze presenti nella miscela e classificarle.

In merito alla nicotina, secondo il Regolamento REACH, la sostanza non è soggetta a divieti o limitazioni d'uso e non sono previsti procedimenti di tipo autorizzativo. Tuttavia, nel caso in cui il contenuto di nicotina contribuisse a classificare la miscela pericolosa ai sensi del Regolamento CLP, l'azienda deve notificare all'ECHA le informazioni relative alla classificazione ed etichettatura della sostanza (art. 40.1 del Regolamento CLP) entro un mese dalla data della sua immissione sul mercato (art. 40.3 del Regolamento CLP). L'azienda, quindi, tramite il portale REACH-IT, deve effettuare la procedura di notifica. A norma dell'art. 15 del DL.vo n. 65 del 14 marzo 2003 (attuazione delle Direttive 1999/145/CE e 2001/60/CE), l'azienda dovrà inoltre procedere a notificare le informazioni inerenti la miscela pericolosa all'Archivio Preparati Pericolosi (APP) del Centro Nazionale Sostanze Chimiche dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il Regolamento REACH inserisce il glicole propilenico e il glicerolo con i numeri EC 200-338-0 e EC 200-289-5, rispettivamente nel gruppo delle sostanze *phase-in* in quanto sono compresi nell'inventario dell'*European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances* (Registro Europeo delle Sostanze chimiche esistenti in Commercio, EINECS). Il fabbricante o importatore di tali sostanze in quantitativi pari o superiori a 1 t/anno per la prima volta dopo il 1° dicembre 2008 può effettuare una pre-registrazione tardiva (entro 31 maggio 2017) e beneficiare di una proroga dei termini di registrazione (fino al 31 maggio 2018).

Codice del consumo e normativa in materia di pratica commerciale illecita

Ai fini della commercializzazione delle sigarette elettroniche e dei liquidi di ricarica, è importante considerare il rispetto delle disposizioni di cui al DL.vo 206/2005 (Codice del consumo), nella Sezione I (Pratiche commerciali ingannevoli), art. 21. comma 2. In particolare, è considerata ingannevole una pratica commerciale che induce il consumatore ad assumere una decisione di natura commerciale che non avrebbe altrimenti preso. Tale pratica comporta una

qualsivoglia attività di commercializzazione del prodotto che ingenera confusione con i prodotti, i marchi, la denominazione sociale e altri segni distintivi di un concorrente, ivi compresa la pubblicità comparativa illecita.

Per tutelare i consumatori dalla pratica commerciale illecita, in aggiunta alla normativa sulla sicurezza generale dei prodotti, si considera anche il DL.vo 73/1992 che recepisce la Direttiva 87/357/CEE, concernente il divieto di commercializzazione, di importazione, di fabbricazione e di esportazione di prodotti che, avendo un aspetto diverso da quello che sono in realtà, compromettono la salute o la sicurezza dei consumatori. In particolare la Direttiva si applica ai prodotti che pur non essendo prodotti alimentari, hanno forma, aspetto, imballaggio, etichettatura, volume o dimensioni tali da far prevedere che i consumatori, soprattutto i bambini, possano confondere tali prodotti con quelli alimentari (similalimenti) e pertanto li portino alla bocca, li succhino o li ingeriscano con conseguente rischio di soffocamento, intossicazione, perforazione o ostruzione del tubo digerente.

Si sottolinea infine che, ai sensi dell'art. 5 della stessa Direttiva, chiunque fabbrichi, immetta sul mercato, commercializzi, importi o esporti prodotti che, pur non essendo alimentari, hanno forma, odore, aspetto, imballaggio, etichettatura, volume o dimensioni tali da farli apparire come prodotti alimentari così da determinare il rischio che siano ingeriti o succhiati con pericolo per la salute dei consumatori, è punito, salvo che il fatto costituisca più grave reato, con la pena dell'arresto sino a sei mesi o con un'ammenda.

Ai fini del controllo sul territorio nazionale i Nuclei Antisofisticazioni e Sanità dell'Arma dei Carabinieri (NAS) e altri Organi di controllo vigilano sugli esercizi commerciali, mentre le autorità doganali monitorano i flussi dei prodotti in entrata nel nostro Paese.

- L'art. 35.2 "Imballaggio" recita: *“Gli imballaggi contenenti una sostanza o miscela pericolosa fornita al pubblico non hanno una forma o un disegno che attiri o risvegli la curiosità attiva dei bambini o sia tale da indurre i consumatori in errore, né hanno una presentazione o un disegno simili a quelli utilizzati per prodotti alimentari, mangimi, medicinali o cosmetici, atti a indurre i consumatori in errore”*.
- Questa disposizione si applica solo ai liquidi che rispondono ai criteri di classificazione di pericolo di cui al Regolamento CLP.

Normative nazionali su divieti

In assenza di dati analitici, relativi alla maggior parte dei sistemi elettronici, sulla composizione dei composti organici e dei prodotti impiegati per i vari liquidi di ricarica e di studi che dimostravano l'effettiva efficacia e sicurezza dei dispositivi nel favorire la cessazione dell'abitudine al fumo nel 2011, il Ministero della Salute pubblica un'ordinanza sul divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina (Italia, 2011).

Tale ordinanza faceva inoltre riferimento che al tempo non vi fossero evidenze che escludessero, a causa del loro utilizzo, l'insorgere di possibili effetti che potevano sia indurre al mantenimento della dipendenza da nicotina sia promuovere l'avvio e la transizione al fumo di sigaretta. Tale ordinanza viene rinnovata il 28 settembre 2012 (Italia, 2012).

Nel 12 settembre 2013, in virtù dell'Emendamento 4.25 al ddl C.1574 (*Decreto Istruzione*), è cancellata l'ultima parte del comma 10 bis. art.- 51 L. Sirchia, che intendeva applicare alle sigarette elettroniche le norme in materia di tutela della salute dei non fumatori, previste per i tabacchi classici. Con la soppressione del secondo periodo dell'art. 51 viene consentita l'assunzione dei vapori delle sigarette elettroniche nei locali pubblici quali ristoranti, bar, ecc., mentre il divieto di utilizzo delle sigarette elettroniche continuava a vigere nei locali chiusi delle istituzioni scolastiche

Con l'ordinanza del Ministero della Salute del 2 aprile 2013 (Italia, 2013), rinnovata il 26 giugno 2013 (Italia, 2013) con scadenza 28 luglio 2014, le sigarette elettroniche contenenti nicotina sono state soggette al divieto di acquisto da parte dei minori di anni 18, assimilandole alle sigarette convenzionali. Nell'ordinanza del 26 Giugno viene specificato il solo divieto di utilizzo delle sigarette elettroniche nei locali chiusi delle istituzioni scolastiche statali e paritarie e dei centri di formazione professionale.

In carenza di una specifica disposizione normativa e permanendo le ragioni di necessità e urgenza che impongono l'adozione di misure cautelari finalizzate alla prevenzione dei rischi connessi all'uso delle sigarette elettroniche, da parte dei minori e alla tutela della loro salute, l'ordinanza ministeriale del 2 settembre 2014 (Italia, 2014) proroga quanto già disposto nella precedente ordinanza del 26 giugno 2013.

Con il DL.vo del 12 gennaio 2016, n. 6 viene recepita la direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la Direttiva 2001/37/CE (Italia, 2016).

Tra i nuovi interventi previsti in materia di tutela dei minori vi sono: il divieto di vendita ai minori di sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica con presenza di nicotina e l'inasprimento delle sanzioni per la vendita ai minori fino alla revoca della licenza.

Quadro epidemiologico

Studi epidemiologici nazionali e internazionali

In base ai dati delle Indagini Doxa, nel periodo 2013-2015 si è assistito ad una riduzione della prevalenza di utilizzo della sigaretta elettronica, scesa dal 4,2% del 2013 all'1,6% del 2014 e all'1,1% del 2015 (Doxa, 2015). In particolare, è diminuita la percentuale dei soggetti che la usavano occasionalmente (3,2% nel 2013, 1,1% nel 2014, 0,4% nel 2015), mentre, benché diminuita, appare fluttuante la percentuale di chi la usava abitualmente (1,0% nel 2013, 0,5% nel 2014, 0,7% nel 2015) (Doxa, 2013; Doxa, 2014; Doxa, 2015).

I dati rilevati da altre indagini di popolazione indicano che nel 2014 una percentuale compresa tra l'1,6% e l'1,9% della popolazione italiana di età superiore ai 14 anni utilizzava la sigaretta elettronica al momento dell'intervista (ISTAT, 2014, Doxa, 2014; ISS-PASSI, 2015).

In base all'Indagine ISTAT "Aspetti della vita quotidiana", nel 2014 la sigaretta elettronica era utilizzata più frequentemente tra i soggetti che presentavano le seguenti caratteristiche:

- residente nel Nord e nel Centro (1,7%) piuttosto che nel Sud Italia (1,3%). In particolare, la sigaretta elettronica era usata più frequentemente dai residenti nei centri abitati più grandi: la utilizzava una percentuale compresa tra l'1,8% e il 2,0% dei residenti nei comuni con più di 50.000 abitanti e nelle aree metropolitane, contro una percentuale che variava tra l'1,1% e l'1,4% dei residenti in comuni con un numero di abitanti inferiore a 50.000;
- di genere maschile (utilizzava la sigaretta elettronica il 2,1% degli uomini e l'1,1% delle donne);
- di età compresa tra i 25 e i 59 anni (percentuale compresa tra l'1,8% e il 2,5% contro una percentuale compresa tra lo 0,7% e lo 0,8% dei 18-24enni, l'1,2% dei 60-69enni, e una percentuale inferiore allo 0,5% dei 70-89enni);

- con un titolo di studio medio/alto (2,0% dei soggetti con diploma di scuola superiore e 1,8% dei laureati, contro l'1,6% dei soggetti con diploma di scuola media inferiore e il 0,5% dei soggetti con licenza elementare);
- in cerca di nuova occupazione o con un'occupazione lavorativa (rispettivamente 2,7% e 2,2% contro una percentuale dell'1% o inferiore di chi era in cerca di prima occupazione, delle casalinghe, degli studenti, dei pensionati e dei soggetti con altra condizione lavorativa);
- con ottime risorse economiche (2,7% contro il 2,3% di chi le riteneva assolutamente insufficienti, l'1,7% di chi le riteneva scarse, l'1,4% di chi le riteneva adeguate);
- con una situazione di salute percepita come buona o molto buona (1,7%, contro l'1,4% di chi la definiva discreta, e una percentuale compresa tra l'1,1% e l'1,3% di chi la definiva cattiva o molto cattiva);
- fumatore (5,2% contro il 2,2% degli ex fumatori e lo 0,02% di chi non aveva mai fumato tabacco).

Da notare che il 4,1% della popolazione aveva dichiarato di aver provato la sigaretta elettronica pur avendo detto di non averla mai usata (Doxa, 2014).

Malgrado in Italia sia vietato vendere la sigaretta elettronica e i relativi liquidi ai minorenni, le indagini di popolazione focalizzate sugli adolescenti hanno rilevato che una percentuale rilevante di essi l'ha usata almeno una volta nella vita.

La prevalenza di utilizzo della sigaretta elettronica nella vita da parte degli adolescenti aumenta con l'età: nel 2014 risultava essere del 28,0% nella fascia di età 13-15 anni e del 33,2% nella fascia di età 15-19 anni. Più in particolare in base all'indagine della GYTS (*Global Youth Tobacco Survey*) aveva utilizzato la sigaretta elettronica almeno una volta nella vita il 16,7% dei 13enni, il 27,5% dei 14enni e il 33,1% dei 15enni, mentre per la ESPAD® Italia 2014 l'aveva utilizzata almeno una volta nella vita il 20,2% dei 15enni, il 32,5% dei 16enni, il 34,7% dei 17enni, il 38,0% dei 18enni e il 39,0% dei 19enni (ESPAD® Italia, 2014).

I dati di questa indagine suggeriscono che nella maggior parte dei casi l'uso sia stato solo sperimentale, infatti nella fascia di età 15-19 anni, a cui l'indagine è rivolta, il 16,9% degli intervistati aveva utilizzato la sigaretta elettronica solo 1-2 volte nella vita e il 10,2% tra 3 e 9 volte, pur risultando comunque che il 4,0% l'aveva utilizzata tra 10 e 39 volte e il 2,1% almeno 40 volte.

L'Indagine GYTS, focalizzata sui ragazzi di 13-15 anni, fornisce anche dati utili per stimare la prevalenza di utilizzo della sigaretta elettronica nei trenta giorni precedenti l'intervista (pari all'8,5%): prevalenza più confrontabile con quella rilevata nella popolazione generale dalle altre indagini (ISTAT, 2014; Doxa, 2014; ISS-PASSI, 2015).

Come nella popolazione generale, anche nel caso degli adolescenti, la sigaretta elettronica risulta essere stata usata prevalentemente dai maschi e da chi aveva esperienza con il fumo di tabacco. L'aveva utilizzata, infatti, il 32,7% dei maschi e il 23,3% delle femmine 13-15enni (GYTS), e il 39,2% dei maschi e il 26,8% delle femmine 15-19enni (ESPAD Italia, 2014). Per quanto riguarda il fumo di tabacco, tra i 13-15enni (GYTS) aveva utilizzato la sigaretta elettronica almeno una volta nella vita il 51,9% di chi aveva anche fumato sigarette nella vita, contro il 7,4% di chi non aveva mai fumato, e tra i 15-19enni (ESPAD Italia, 2014) aveva utilizzato la sigaretta elettronica almeno una volta nella vita il 50,9% di chi aveva anche fumato sigarette nella vita, contro il 5,3% di chi non aveva mai fumato. In entrambe le fasce di età la probabilità di aver utilizzato la sigaretta elettronica aumentava all'aumentare della frequenza di fumo di tabacco.

Indagine epidemiologica per il progetto CCM

L'indagine svolta nel 2014 nell'ambito del Progetto CCM 2013 ("Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica", coordinato dell'Istituto Superiore di Sanità), tramite l'intervista di 499 clienti di negozi specializzati nella vendita di sigarette elettroniche e relativi liquidi, ha evidenziato che gli intervistati:

- in media utilizzavano la sigaretta elettronica quotidianamente (28,9 giorni al mese);
- utilizzavano la sigaretta elettronica in ambienti chiusi abitualmente (82,2%) o talvolta (15,2%), e che gli ambienti chiusi erano rappresentati per lo più dall'abitazione (96,6%) e/o dal luogo di lavoro (65,1%), ma anche da luoghi pubblici quali ristoranti e bar (39,7%) e/o da uffici frequentati (24,7%) e/o da cinema (8,4%) e/o da trasporti pubblici (7,2%) e/o altri;
- utilizzavano la sigaretta elettronica principalmente perché la ritenevano meno nociva del fumo di tabacco (89,6% per smettere o ridurre il fumo di tabacco e/o 86,8% per continuare a fumare ma con meno danni per la salute e/o 51,7% per ridurre l'esposizione al fumo di tabacco per i membri della famiglia agli effetti nocivi del fumo di tabacco), e/o come alternativa al fumo di tabacco per poter fumare nei luoghi in cui è vietato fumare tabacco (37,1%) e/o per risparmiare denaro (64,7%) e/o per godere della varietà di aromi disponibili solo con il fumo elettronico (29,7%); la maggior parte comprava liquidi di ricarica pronti all'uso (90,0%) e/o liquidi base e aromi in flaconi separati per poi miscelarli autonomamente (27,3%); il 79,4% utilizzava liquidi aromatizzati;
- la maggior parte utilizzava liquidi contenenti nicotina (l'87,2% utilizzava solo liquidi contenenti nicotina e l'8,2% sia liquidi con sia liquidi senza nicotina, contro il 4,6% che utilizzava solo liquidi senza nicotina);
- considerando solo coloro che utilizzavano liquidi contenenti nicotina, dichiaravano che rispetto a quando avevano iniziato a usare la sigaretta elettronica in modo regolare (in media 1,4 anni prima, la quantità di nicotina usata al momento dell'intervista era invariata (51,5%) o diminuita (31,5%, contro il 15,1% che l'aveva aumentata) e la quantità media di nicotina consumata alla settimana era di 134,3 milligrammi;
- ritenevano che da quando avevano iniziato ad utilizzare la sigaretta elettronica la propria salute fosse migliorata (76,0%) o invariata (22,2%), solo lo 0,8% la riteneva peggiorata;
- nel 14,3% dei casi avevano avuto disturbi durante o dopo l'uso della sigaretta elettronica, disturbi che nella maggior parte dei casi erano lievi e riguardavano la gola o le vie respiratorie;
- avevano tutti fumato tabacco nel corso della vita, il 75,0% fumava tabacco quando ha iniziato a usare la sigaretta elettronica (il 70,1% fumava quotidianamente), ma solo il 37,5% fumava al momento dell'intervista, e questi ultimi in media avevano ridotto del 75% il numero mensile di sigarette fumate;
- considerando solo coloro che al momento dell'intervista utilizzavano sia la sigaretta elettronica sia il tabacco, nel 56,7% dei casi li usavano entrambi nella stessa giornata sempre o comunque molto spesso, e nel 74,3% dei casi utilizzavano la sigaretta elettronica per smettere di fumare tabacco.

Nel leggere i risultati dell'indagine di cui sopra, occorre tener presente che sono stati intervistati solo i maggiorenni che usano la sigarette elettronica e comperano la stessa o le relative ricariche presso negozi specializzati. I risultati quindi devono essere interpretati con cautela e sono generalizzabili a questo tipo di popolazione. In particolare, i risultati potrebbero sovrastimare la soddisfazione derivante dall'uso della sigaretta elettronica, così come la riduzione e la cessazione del fumo di tabacco rilevata. Inoltre i risultati si basano su

autodichiarazioni e alcune risposte che indagavano fatti del passato potrebbero essere soggette a distorsione.

Malgrado i limiti dell'indagine, i risultati che si estrapolano da essa trovano conferma in quanto risulta in letteratura: le motivazioni d'uso della sigaretta elettronica (Dawkins *et al.*, 2013; Farsalinos *et al.*, 2014; Foulds *et al.*, 2011; Goniewicz *et al.*, 2013; Pepper *et al.*, 2014), la percezione di un miglioramento nella propria salute (Dawkins, 2013; Farsalinos *et al.*, 2014; Heavner *et al.*, 2009), nonché il frequente uso combinato di tabacco e sigaretta elettronica (Dawkins *et al.*, 2013; Etter *et al.*, 2011; Foulds *et al.*, 2011; Goniewicz *et al.*, 2013; Pepper *et al.*, 2014) sono infatti già stati illustrati in varie pubblicazioni, così come la riduzione o la cessazione del fumo di tabacco da parte di chi usa la sigaretta elettronica (Brown *et al.*, 2014; Etter, 2014; Farsalinos *et al.*, 2014), anche se su quest'ultimo punto la letteratura non è unanime.

Bibliografia

- ANSA. *Droga: 'spinelli 2.0' in scuola Torino, diciassette indagati*. Roma: ANSA; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ansa.it/piemonte/notizie/2016/02/17/droga-spinelli-2.0-in-scuola-torino-diciassette-indagati_c8035424-40be-4b66-8fa8-11d96c615e68.html; ultima consultazione 09/09/16.
- BMA. *Call for strong regulation of e-cig*. London: British Medical Association; 2013. Disponibile all'indirizzo: https://www.bma.org.uk/-/media/Files/PDFs/Working%20for%20change/Improving%20health/tobaccoecigarettespublicplaces_jan2013.pdf ultima consultazione: 09/05/2016.
- Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of *e-cigarettes* when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction* 2014;109(9):1531-40.
- Buettner-Schmidt K, Miller DR, Balasubramanian N. Electronic cigarette refill liquids: child-resistant packaging, nicotine content, and sales to minors. *J Pediatr Nurs* 2016;pii: S0882-5963(16)00077-4.
- Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction* 2013;108(6):1115-25.
- Doxa. *Il fumo in Italia. Indagine Demoscopica effettuata per conto dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*. Milano: Doxa; 2013. Disponibile all'indirizzo http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/Indagine_Doxa_2013.pdf; ultima consultazione 9/5/2016.
- Doxa. *Il fumo in Italia. Indagine Demoscopica effettuata per conto de l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*. Milano: Doxa; 2014. Disponibile all'indirizzo http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/Fumo_2014_completa_V1.pdf; ultima consultazione 9/5/2016.
- Doxa. *Il fumo in Italia. Indagine Demoscopica effettuata per conto de l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri*. Milano: Doxa; 2015. Disponibile all'indirizzo http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/Doxa_2015.pdf; ultima consultazione 9/5/2016.
- Dipartimento Politiche Antidroga. *ESPAD@ Italia 2014 – Relazione Annuale al Parlamento 2014: Uso di sostanze stupefacenti e tossicodipendenze in Italia*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.politicheantidroga.gov.it/media/646882/relazione%20annuale%20al%20parlamento%202014.pdf> ultima consultazione 09/05/2016.
- Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav* 2014;39(2):491-4.
- Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106(11):2017-28.

- Etter JF, Bullen C. Saliva cotinine levels in users of electronic cigarettes. *Eur Respir J* 2011;38(5):1219-20.
- Europa. Decisione di esecuzione (UE) 2016/586 della Commissione del 14 aprile 2016 sulle norme tecniche per il meccanismo di ricarica delle sigarette elettroniche. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 101/16 del 16 aprile 2016.
- Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine Tob Res* 2015;17(2):168-74.
- Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(4):4356-73.
- FDA (Food & Drugs Administration). *Vaporizers, E-cigarettes, and other Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) 2016*. Maryland, 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/ProductsIngredientsComponents/ucm456610.htm>; ultima consultazione 09/09/2016
- Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25(2):91-101.
- Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarettes (*e-cigs*): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract* 2011;65(10):1037-42.
- Giroud C, de Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-cigarettes: a review of new trends in cannabis use. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(8):9988-10008.
- Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an internet survey. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(2):133-40.
- Heavner K, Dunworth J, Bergen P, Nissen C, Phillips CV. *Electronic cigarettes (e-cigarettes) as potential tobacco harm reduction products: Results of an online survey of e-cigarette users*. Edmonton: University of Alberta; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://tobaccoharmreduction.org/wpapers/011.htm>; ultima consultazione 21/04/2016.
- Hon L. A non-smokable electronic spray cigarette. *Canadian Patents Database*. Patent n. CA 2518174, 2004.
- ISTAT. *Aspetti della vita quotidiana*. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2014 Disponibile all'indirizzo: www.istat.it/it/archivio/129916; ultima consultazione: 09/09/2016.
- ISS. *Comunicato Stampa ISS n. 17/2013. Sigaretta elettronica: due milioni di italiani la utilizzano e 500 mila ne fa un uso regolare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/pres/index.php?id=1348&tipo=1&lang=1>; ultima consultazione 09/09/2016.
- ISS-PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). *Il contributo di Passi alla sorveglianza sull'uso della sigaretta elettronica in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. Disponibile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/passi/focus/e-cigPassi2015.asp>; ultima consultazione 09/05/2016.
- Italia. Decreto legislativo del 12 gennaio 2016, n. 6. Recepimento della direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale*, n. 13 del 18 gennaio 2016.
- Italia. Ministero della Salute, Ordinanza del 2 aprile 2013. Divieto di vendita ai minori di anni diciotto di sigarette elettroniche con presenza di nicotina. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 100 del 30 aprile 2013.

- Italia. Ministero della Salute, Ordinanza del 2 Settembre 2014. Divieto di vendita ai minori di sigarette elettroniche con presenza di nicotina. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 231 del 4 ottobre 2014.
- Italia. Ministero della Salute, Ordinanza del 26 Giugno 2013. Divieto di vendita ai minori di sigarette elettroniche con presenza di nicotina e divieto di utilizzo nei locali chiusi delle istituzioni scolastiche. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 176 del 29 luglio 2013.
- Italia. Ministero della Salute, Ordinanza del 4 agosto 2011. Divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 232 del 5 ottobre 2011.
- Loakeimidis N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Efficacy and safety of electronic cigarettes for smoking cessation: a critical approach. *Hellenic J Cardiol* 2016;57(1):1-6.
- Pacifici R. *Rapporto sul fumo in Italia 2013 dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga (OSSFAD)*. XVI Convegno Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 30 maggio 2014. Disponibile all'indirizzo http://www.iss.it/binary/fumo4/cont/31_maggio_2014_fumo_PACIFICI.pdf; ultima consultazione 09/05/2016.
- Pepper JK, Brewer NT. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tob Control* 2014;23(5):375-84.
- Ponzoni L, Moretti M, Sala M, Fasoli F, Mucchietto V, Lucini V, Cannazza G, Gallesi G, Castellana CN, Clementi F, Zoli M, Gotti C, Braida D. Different physiological and behavioural effects of *e-cigarette* vapour and cigarette smoke in mice. *European Neuropsychopharmacology* 2015;25:1775-86.
- Sungkyu Lee, Heejin Kimm, Ji Eun Yun, Sun Ha Jee., Public health challenges of electronic cigarettes in South Korea. *J Prev Med Public Health* 2011;44(6):235-41.
- TVECA. *E-cigarettes in the draft revised Tobacco Product Directive, avoiding a ban on a less harmful alternative*. Brussels: Tobacco Vapor Electronic Cigarette Association; 2013.
- Walley SC, Jenssen BP. *Section on tobacco control. Electronic Nicotine Delivery Systems*. Pediatrics 2015;136(5):1018-26.
- WHO. *Electronic nicotine delivery systems. Report of WHO. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. Sixth session Moscow, Russian Federation, 13-18 October 2014*. Geneva: World Health Organization; 2014. (FCTC/COP/6/10).
- Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLOS One* 2013;8(3).

LIQUIDI DI RICARICA PER SIGARETTA ELETTRONICA: INGREDIENTI E CONTAMINANTI

Carmelo Abenavoli (a), Marco Famele (a), Rosanna Maria Fidente (a), Gianluigi de Gennaro (b),
Jolanda Palmisani (b), Paola Ranzuglia (c)

(a) Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Biologia, Università degli Studi 'Aldo Moro', Bari

(c) Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche, Macerata

Composizione dei liquidi

Componenti dei liquidi di base: glicole propilenico e glicerolo

I liquidi di ricarica sono una miscela di glicole propilenico (CAS n. 57-55-6) e glicerolo o glicerina (CAS n. 56-81-5). Il glicerolo utilizzato per la produzione di liquidi di ricarica è solitamente di origine vegetale ed è estratto da oli vegetali, laddove il glicole propilenico è preparato per idrolisi dell'ossido di propilene sotto pressione ad alta temperatura. Questi due glicoli sono utilizzati come additivi approvati dall'Unione Europea con proprietà umettanti in campo alimentare (Direttiva 2000/63/CE e Direttiva 96/77/EC) e cosmetico.

Sono inoltre considerati solventi approvati per prodotti farmaceutici (Allegato della linea guida della Commissione Europea per i prodotti medicinali per uso umano, indicato dalla *European Medicines Agency* (EMA) (Europa, 2003) e classificati dalla *Food and Drug Administration* (FDA, 2013) come *Generally Recognized As Safe* (GRAS).

Nel caso delle sigarette elettroniche, questi glicoli sono utilizzati per creare un aerosol inalabile ottenuto dal riscaldamento del liquido per opera dell'atomizzatore. In genere, il glicole propilenico costituisce il principale componente (fino al 90%, in alcuni prodotti) (Laugesen, 2008).

La glicerina, di per sé considerata non pericolosa, potrebbe costituire un pericolo a causa delle temperature elevate raggiunte all'interno del cartomizzatore/vaporizzatore; alcune indicazioni della letteratura ne evidenziano inoltre la pericolosità sotto forma di nebbie inalabili ma, la mancanza di sufficienti evidenze, ha fatto sì che il *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) e l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) non abbiano adottato un valore limite per la glicerina aerodispersa. Solo l'*Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) indica un *Threshold Limit Values - Time Weighted Average* (TLV-TWA) di 10 mg/m³ per le nebbie totali e di 5 mg/m³ per la frazione respirabile considerata come costituita da "particelle non altrimenti classificabili".

È descritto che, a circa 290°C, la glicerina decompone per formare acroleina, sostanza con elevata tossicità acuta per via orale, inalatoria e digestiva. Utilizzata anche come umettante nel trattamento del tabacco la glicerina è stata considerata la responsabile dell'aumento della presenza di acroleina nel fumo di tabacco (Carmines & Gaworski, 2005).

Sebbene il glicole propilenico non sia considerato pericoloso, talvolta sono stati evidenziati effetti irritativi a gola e occhi (Wieslander *et al.*, 2001). Per tale sostanza l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) ha definito un *Maximum Residue Limit* (MRL) per inalazione di 0,009 ppm per una durata di esposizione compresa tra 15 e 364 giorni (ATSDR, 2016). Secondo la *World Health Organization* è accettabile un *intake* orale giornaliero fino a 25 mg/kg.

Nicotina e nicotinoidi

La nicotina (CAS n. 54-11-5) è uno stimolante del sistema nervoso centrale e periferico che crea elevata dipendenza e con una dose letale pari a 30-60 mg per gli adulti e 10 mg per i bambini. In dosi elevate, provoca nausea e vomito, ma può provocare malessere anche in piccole dosi. In piccole dosi la nicotina aumenta la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. Quando la nicotina è assunta ripetutamente in piccole quantità, si sviluppano tolleranza e dipendenza.

Ai sensi del DL.vo 6/2016, il contenuto massimo di nicotina ammissibile nei liquidi di sigaretta elettronica è pari a 20 mg/mL. Tale concentrazione consente un rilascio di nicotina comparabile alla dose di nicotina consentita derivante da una sigaretta tradizionale durante il tempo necessario per fumare tale sigaretta. Le dosi di nicotina devono essere inoltre rilasciate a livelli costanti in condizioni normali di utilizzo delle sigarette elettroniche.

La nicotina utilizzata per la produzione dei liquidi viene estratta dal tabacco. Tale processo di estrazione può produrre alcune impurezze specifiche del tabacco, sospettate di essere dannose (FDA, 2009). Queste impurezze sono alcaloidi minori del tabacco (nornicotina, anatabina, anabasina, miosmina, cotinina, N'-ossidi della nicotina, β -nicotirina e β -nornicotirina) e si ritiene possano formarsi a seguito dell'attività batterica o ai processi di ossidazione durante la lavorazione del tabacco (Etter *et al.*, 2013).

La degradazione ossidativa della nicotina può verificarsi anche durante i processi di produzione dei liquidi di ricarica ed elevate quantità di sostanze nicotino-correlate potrebbero indicare una manipolazione e stoccaggio inadeguati. Formulazioni instabili o interazioni con i materiali di imballaggio possono anche incrementare la degradazione di nicotina nei prodotti finali. Ad esempio, sostanze contenute aromi menta, vaniglia e aromi fruttati, possono influenzare la stabilità del prodotto (Etter *et al.*, 2013). Un rapporto della FDA (Westenberger, 2009) ha mostrato la presenza di impurezze specifiche del tabacco nella maggior parte dei campioni testati. Queste sostanze sono meno potenti e meno tossiche della nicotina stessa, ma studi tossicologici sono necessari per dimostrare che livelli elevati di questi prodotti di degradazione non arrechino alcun rischio aggiuntivo per gli utenti delle sigarette elettroniche (Etter *et al.*, 2013). Secondo la Farmacopea Europea (Ph Eur 8.0, 2014), la nicotina, come materiale grezzo per prodotti farmaceutici, può contenere fino allo 0,3% di ciascuna impurezza nicotina-correlata (β -nicotirina, cotinina, miosmina, nicotina-N-ossidi, nornicotina e anabasina) più lo 0,1% di impurezze non specificate per un contenuto massimo di impurezze totali di non più dello 0,8%. Tali limiti si riferiscono alla nicotina come materiale grezzo per uso farmaceutico, nei prodotti finiti e che tali limiti possono essere superati solo se supportati da dati integrativi (studi di stabilità, correlazione con la dose giornaliera) (Etter *et al.*, 2013).

Aromi caratterizzanti e altre sostanze

Altre sostanze che possono rientrare nella composizione dei liquidi di ricarica sono acqua, aromi e alcol. Per quanto concerne gli aromi, i liquidi contengono una grande varietà di ingredienti con proprietà aromatizzanti ed è difficile identificare una formulazione "tipo" così come generalizzare i rischi tossicologici che possono essere associati ai liquidi per via della presenza di tali sostanze (Hutzler *et al.*, 2014; Kavvalakis *et al.*, 2015). L'ampia varietà di aromi dei liquidi di ricarica desta inoltre particolare attenzione in quanto rappresenta un ulteriore potenziale attrattiva tra i giovani, i quali possono essere più stimolati ad avvicinarsi all'uso della *e-cig* nel caso di refill aromatizzati (Choi *et al.*, 2012).

Oltre alle molecole odorogene di sintesi, alcuni aromi di origine naturale (es. quelli di tabacco) possono essere ottenuti con processi di estrazione a caldo o macerazione a freddo.

L'estratto naturale può essere ulteriormente aromatizzato (aroma cioccolato, mela, cocco, mora, ecc.) esattamente come accade per le sigarette di tabacco convenzionali.

La maggior parte degli aromi utilizzati nei liquidi di ricarica è per uso alimentare. In mancanza di una legislazione specifica in materia, gli aromi devono essere rispondenti alla normativa inerente l'uso degli aromi per gli alimenti (oltre chiaramente alle norme riguardanti le sostanze pericolose). La norma europea che attualmente regola il settore degli aromi è il Regolamento (CE) 1334/2008 e successive modifiche entrato in vigore il 20 gennaio 2009, in cui si specificano le tipologie di aromi, le norme generali per l'uso, le prescrizioni per l'etichettatura (Europa, 2008). Nell'Allegato I di tale Regolamento è riportato un elenco comunitario di aromi e materiali di base autorizzati per l'uso negli e sugli alimenti.

La legislazione comunitaria e nazionale definisce diversi tipi di aromi:

- *aromi naturali*, ottenuti tramite estrazione da materie prime naturali o composti da molecole chimiche naturali spesso ottenute per biosintesi;
- *aromi naturali identici*, le cui molecole sono identiche o meglio simili a quelle naturali ma ottenute per sintesi chimica in laboratorio (es. la vanillina da tutti comunemente usata);
- *aromi artificiali*, le cui molecole chimiche sono state sintetizzate in laboratorio e non sono mai state riscontrate in natura.

I liquidi possono contenere sostanze aromatizzanti (le più frequentemente riscontrate) quali vanillina, mentolo, etilmaltolo, etil vanillina, 3-metil-1,2-ciclopentanedione e reosmina (“chetone di lampone”) insieme ad allergeni come ad esempio l'aldeide cinnamica e la cumarina, quest'ultima vietata in Germania come additivo nei prodotti del tabacco e inserita dalla FDA nella lista di *Substances generally prohibited from direct addition or use as human food*.

Sono stati inoltre identificati eugenolo, linalolo, benzil alcol e alcol anisico, tutti regolamentati dal Regolamento (CE) 1223/2009 sui prodotti cosmetici in base alla loro ben note proprietà allergeniche sulla pelle. In alcuni liquidi è stata rinvenuta la presenza di acetamide, un composto che è considerato un possibile cancerogeno per l'uomo (gruppo 2B, secondo l'*International Agency for Research on Cancer, IARC*).

Sebbene attualmente la maggior parte degli aromi utilizzati nei liquidi di ricarica sia per uso alimentare, queste sostanze non sono state testate adeguatamente per stabilire la loro sicurezza quando inalate. Infatti, il Regolamento (CE) 1334/2008 non riportata alcun riferimento all'utilizzo degli aromi per inalazione diretta nelle vie respiratorie.

Vi sono poi sostanze presenti nei liquidi che, nonostante siano approvate per uso alimentare, hanno ben documentati effetti avversi quando inalate.

È il caso del diacetile la cui presenza è stata rilevata nel 69,2% di liquidi analizzati con contenuto medio di 29 µg/mL (Farsalinos *et al.*, 2015). Si tratta di un dicetone (2,3-butenedione) autorizzato dal Regolamento (UE) 872/2012. Nonostante sia approvato e sicuro quando ingerito (NIOSH, 2014) è stato associato ad una riduzione della funzione respiratoria in soggetti esposti per via inalatoria ed è inoltre implicato nello sviluppo della bronchiolite obliterante, una patologia respiratoria irreversibile.

Un'altra sostanza che desta preoccupazione è l'acetil propionile, strutturalmente simile al diacetile, utilizzato come sostituto del diacetile e aggiunto nei prodotti pubblicizzati come prodotti “senza diacetile”. Tuttavia i rischi associati all'inalazione dell'acetil propionile potrebbero essere paragonabili a quelli del diacetile (Farsalinos *et al.*, 2015).

Un recente studio ha invece focalizzato l'attenzione sul potenziale rischio associato all'esposizione inalatoria alla benzaldeide causato dal consumo di liquidi di ricarica aromatizzati alla ciliegia (Kosmider *et al.*, 2016). La benzaldeide è un ingrediente chiave degli aromi fruttati sia naturali sia artificiali ma studi di esposizione occupazionali e in vivo su animali hanno dimostrato la sua implicazione nell'insorgere di irritazioni delle vie respiratorie. Data la sua potenziale tossicità inalatoria, la benzaldeide è stata ricercata in un ampio numero di liquidi di

ricarica per e-cig e quantificata nell'aerosol prodotto dalla vaporizzazione. Dall'analisi dei dati sperimentali raccolti è emerso che livelli più alti di benzaldeide erano presenti nei liquidi aromatizzati alla ciliegia e che le concentrazioni a cui i consumatori erano potenzialmente esposti con 30 svapate erano sovente superiori a quelle da sigaretta convenzionale. L'attenzione sulla presenza di benzaldeide nei liquidi di ricarica è ancor di più giustificata da recenti studi sulle implicazioni dell'utilizzo della benzaldeide anche in campo alimentare. Uno studio di recente pubblicazione ha fornito evidenza scientifica sulla relazione esistente tra il contenuto di benzaldeide nelle bevande aromatizzate e la contaminazione da benzene (Loch *et al.*, 2016). Gli autori hanno, infatti, ipotizzato che la benzaldeide sia il precursore chimico del benzene concorrendo alla sua formazione nelle bevande, in particolar modo quelle aromatizzate alla ciliegia.

Contaminanti nei liquidi

Nitrosammine

Il processo di estrazione della nicotina dal tabacco può essere responsabile della presenza nei liquidi di ricarica di nitroso composti noti come nitrosammine specifiche del tabacco, potenti cancerogeni identificati nel tabacco e nel fumo di tabacco. A questa classe appartengono la N²-nitrosornicotina (NNN), 4-(metilnitrosammino)-1-(3-piridil)-1-butanone (NNK), N²-nitrosoanabasina (NAB) and N²-nitrosoanatabina (NAT). NNN e NNK sono classificati come cancerogeni umani (gruppo 1) dall'IARC e si formano a partire dai corrispondenti alcaloidi e nitriti e nitrati durante il processo dalla fermentazione, essiccazione (stagionatura) e invecchiamento del tabacco; NAB è un debole cancerogeno esofageo nei ratti mentre NAT non è un cancerogeno (IARC, 2007).

NNN, NAB e NAT si formano principalmente a partire dalla loro corrispondente ammina secondaria (nornicotina, anatabina e anabasina) nelle prime fasi della stagionatura del tabacco e trattamento, laddove la maggior parte del NNK si forma a partire dalla ammina terziaria nelle ultime fasi di stagionatura e fermentazione (IARC, 2007).

Solo una piccola parte di nitrosammine sarebbe dovuta a fenomeni pirolitici durante la combustione del tabacco della sigaretta (Farsalinos *et al.*, 2015). Le reazioni di nitrosazione delle ammine corrispondenti potrebbero verificarsi anche nei liquidi di ricarica per sigarette elettroniche, specialmente nel caso di un'inadeguata conservazione o nelle fasi di produzione (es. si ritiene che una inadeguata conservazione possa incrementare i livelli di NNN come conseguenza della nitrosazione della nornicotina convertita a partire dalla nicotina nei liquidi). In un rapporto del 2009, la FDA ha rilevato bassi livelli di nitrosammine nel 50% di cartucce testate. I livelli sono sempre molto inferiori rispetto a quelli determinati nel fumo di sigaretta: le nitrosammine nei liquidi *e-cig* sono legate alla purezza della nicotina aggiunta, che normalmente risulta elevata. Il livello delle nitrosammine nei vapori generati è legato al contenuto delle stesse nei liquidi (Kosmider *et al.*, 2014).

Aldeidi e altri composti organici volatili

Il glicole propilenico è utilizzato in campo farmaceutico come veicolante per principi attivi negli inalatori e nebulizzatori per il trattamento dell'asma e come conservante. Tuttavia a differenza degli inalatori e nebulizzanti, i dispositivi delle sigarette elettroniche contengono una componente riscaldante e il riscaldamento dei glicoli può generare una serie di composti

carbonilici tossici quali formaldeide, acetaldeide e acroleina (Etter *et al.*, 2013; Laugesen, 2009; Schober *et al.*, 2013; Williams *et al.*, 2013; Cheng, 2014).

In alcuni modelli, le temperature raggiunte al centro della resistenza all'interno dell'atomizzatore possono essere alte promuovendo reazioni di pirolisi e disidratazione (Kosmider *et al.*, 2014). Sebbene questi processi possono avvenire solo a temperature relativamente elevate, in alcune condizioni specifiche queste possono avvenire anche a temperature inferiori (Etter *et al.*, 2013).

Composti carbonilici sono il risultato della disidratazione e frammentazione del glicerolo.

Anche il glicole propilenico può essere ossidato a formaldeide e l'acetaldeide durante il riscaldamento del liquido (Uchiyama *et al.*, 2013). Si ritiene che la formazione di composti carbonilici possa essere aumentata quando i liquidi accidentalmente toccano il filo nichelcromo riscaldato all'interno dell'atomizzatore come indicato dal cambiamento di colore attorno al filo (Uchiyama *et al.*, 2013) riscontrato in alcuni dispositivi di sigaretta elettronica.

L'acroleina è un'aldeide tossica per la quale ACGIH ha stabilito un TLV Ceiling di 0,1 ppm (ACGIH, 2016).

Secondo uno studio recente (Uchiyama *et al.*, 2013), il 70% dei marchi di sigarette elettroniche esaminate generano formaldeide, acetaldeide e acroleina con concentrazioni massime di 260, 210 e 73 mg/m³, rispettivamente insieme ad altri due composti carbonilici nocivi che ad oggi non sono stati rilevati nel fumo di prima mano delle sigarette convenzionali: il gliosale e il metilgliosale.

Inoltre il glicole dietilenico potrebbe essere presente come una impurezza del glicole propilenico e glicerolo in alcuni liquidi (Westenberger, 2009). Il glicole dietilenico ha proprietà chimico-fisiche simili al glicole propilenico e glicerolo ed è stato causa di numerosi avvelenamenti in quanto aggiunto nei prodotti farmaceutici in sostituzione ai più costosi ma non tossici glicole propilenico e glicerolo (Schier *et al.*, 2013).

Una serie di Composti Organici Volatili (COV) può essere inoltre presente nel liquido. Oltre ad essere prodotti dal riscaldamento nell'atomizzatore, formaldeide e acetaldeide possono essere presenti in piccole quantità in alcuni liquidi (Laugesen, 2008; Uchiyama *et al.*, 2013; Lim *et al.*, 2013). L'acetaldeide infatti può essere aggiunta intenzionalmente in alcuni liquidi come agente aromatizzante. Il benzene (Gruppo 1, IARC) e altri solventi (toluene, xileni e stirene) potrebbero essere presenti nei liquidi come contaminanti di ingredienti e/o aromi e come residui di solventi impiegati nei processi di estrazione dalle matrici di partenza (es. della nicotina dalle foglie di tabacco) (Etter *et al.*, 2013). Non può essere inoltre esclusa una loro formazione nel processo di vaporizzazione a causa di un riarrangiamento molecolare dei componenti organici ad elevata temperatura. Inoltre una grande varietà di altri COV nei liquidi sprigionano fragranze attraverso il riscaldamento (Bahl *et al.*, 2012). Recenti studi hanno anche dimostrato la presenza di alcuni di questi composti quali ad esempio benzene, toluene, etilbenzene, stirene, xileni, nei vapori emessi da *e-cig* siano in concentrazione drasticamente inferiore rispetto al fumo di tabacco (Kim *et al.*, 2013; Famele *et al.*, 2015).

Idrocarburi policiclici aromatici

Gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) sono sostanze di cui sono ampiamente note le loro proprietà cancerogene, facilmente e rapidamente assorbiti per via cutanea, inalatoria e ingestione. L'esposizione della popolazione generale a IPA ha da anni una notevole importanza. Il significato di questa classe di sostanze dal punto di vista della medicina ambientale è collegato alla presenza ubiquitaria nell'ambiente e alla natura cancerogena di alcuni composti. La principale fonte di esposizione a IPA per la popolazione generale non fumatrice è la dieta, altre fonti importanti sono l'inquinamento dell'aria e il fumo di tabacco. Alti livelli di

esposizione sono stati osservati in alcuni ambienti di lavoro (IARC, 2010). Gli IPA non sono aggiunti intenzionalmente nei prodotti di consumo tuttavia possono rientrare nella composizione a seguito dei processi produttivi o a seguito delle materie prime utilizzate. Pertanto con buone pratiche di produzione il contenuto di IPA può essere ridotto o evitato. Sulla base del Regolamento REACH (voce 50, allegato XVII), l'uso degli IPA, classificati come sostanze Cancerogene, Mutagene e tossiche per la Riproduzione (CMR), è consentito limitatamente alla produzione e all'immissione sul mercato di oli diluenti, pneumatici e prodotti di consumo purché siano rispettate le concentrazioni indicate.

Analogamente, la presenza di IPA nei liquidi di ricarica potrebbe essere legata a contaminazione durante i processi produttivi. Sebbene in alcuni casi i liquidi non contengono livelli rilevabili di IPA (Matthaios *et al.*, 2015), in altri casi è stata riscontrata la presenza di soli IPA leggeri e l'assenza di quelli a più alto peso molecolare e cancerogeni come i benzopireni. In questi liquidi il contenuto di IPA è predominato da fluorantene, fenantrene, pirene e i naftaleni (Laugesen, 2008).

In altri casi è stata rilevata la presenza sia di IPA più leggeri che quelli più pesanti, ad esempio in alcuni marchi di produzione di origine cinese, come benzo[a]antracene (0,61-2,45 ng/g) e benzo[a]pirene (0,91-2,44 ng/g). Tuttavia, le concentrazioni riscontrate sono molto basse e relativamente costanti specialmente per quelli a più alto peso molecolare suggerendo come possibile fonte di contaminazione un ingrediente comune (es. solventi impiegati nel processo produttivo) (Han *et al.*, 2016).

Metalli

Ad oggi, i pochi studi incentrati sulla determinazione di metalli nei liquidi di ricarica sembrerebbero dimostrare che non vi siano evidenze di contaminazione dei liquidi con metalli pesanti che possano destare preoccupazioni per la salute pubblica (Laugesen, 2008; Burstyn, 2014). Per quanto riguarda i cartomizzatori, sono state riscontrate particelle di stagno (Sn) nei liquidi adsorbiti sulle fibre (in Polyfil) dei cartomizzatori (William *et al.*, 2013). Tuttavia poiché le sigarette elettroniche possiedono varie componenti metalliche, i metalli possono migrare nell'aerosol generato e possono costituire un rischio per la salute degli utilizzatori e per gli astanti. Piccole particelle (William *et al.*, 2013) composte da vari elementi (stagno, altri metalli, semimetalli e silicato) migrati attraverso le fibre del cartomizzatore sono stati riscontrati nell'aerosol. In particolare un totale di oltre 20 elementi sono stati identificati nell'aerosol inclusi piombo (Pb), nichel (Ni), cromo (Cr) e cadmio (Cd) (William *et al.*, 2014). Le concentrazioni di piombo e cromo riscontrate nell'aerosol erano nel *range* delle sigarette convenzionali; quelle di nichel, 2-100 volte più alte rispetto al fumo di un noto brand di sigaretta convenzionale e riconducibili ai fili di nichel-cromo, mentre i livelli di stagno erano correlabili alla qualità dei giunti saldati: più è scarsa la qualità dei giunti saldati e più alti sono i livelli di stagno nell'aerosol (Williams *et al.*, 2015). In alcuni casi sono stati riscontrati significativi quantitativi di stagno, altri metalli e particelle di silicato, anche superiori a quelli riscontrati durante l'esposizione a sigaretta tradizionale.

Nicotina nei liquidi a “contenuto zero”

Nel caso in cui la nicotina sia presente in un liquido a “contenuto zero”, essa è da considerarsi contaminante e potrebbe rappresentare una fonte di esposizione per coloro che non intendano consumare nicotina.

Sebbene alcuni liquidi a “contenuto zero” non presentino di fatto nicotina e siano quindi conformi a quanto dichiarato in etichetta (Davis *et al.*, 2014; Lisko *et al.*, 2015), in altri liquidi possono essere presenti tracce di nicotina fino a circa 600 µg/mL (Kubica *et al.*, 2013; Han, 2015; Huzler *et al.*, 2014).

In uno studio condotto sui liquidi di cartuccia usa e getta sono state trovate alte concentrazioni di nicotina fino al valore di 21,8 mg/cartuccia (Trehy *et al.*, 2011).

Bibliografia

- ATSDR. *Toxicological profile for propylene glycol*. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2016. Disponibile all'indirizzo: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=1122&tid=240>; ultimo accesso 6-6-2016.
- Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* 2012;34(4):529-37.
- Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health* 2014, 14:18 2014.
- Cameron JM, Howell DN, White JR, Andrenyak DM, Layton ME, Roll JM. Variable and potentially fatal amounts of nicotine in *e-cigarette* nicotine solutions. *Tob Control* 2014;23(1):77-8.
- Carmines EL, Gaworski CL. Toxicological evaluation of glycerin as a cigarette ingredient. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(10):1521-39.
- Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:ii11-ii17.
- Choi K, Fabian L, Mottey N, Corbett A, Forster J. Young adults' favorable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *Am J Public Health* 2012;102(11):2088-93.
- Davis B, Dang M, Kim J, Talbot P. Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine Tob Res* 2015;17(2):134-41.
- Etter JF, Zäther E, Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction* 2013;108(9):1671-9.
- Europa, Regolamento (CE) 1334/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo agli aromi e ad alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti destinati a essere utilizzati negli e sugli alimenti e che modifica il regolamento (CEE) n. 1601/91 del Consiglio, I regolamenti (CE) n. 2232/96 e (CE) n. 110/2008 e la direttiva 2000/13/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L 354/34 del 31.12.2008
- Europa. *Guidelines: Medicinal products for human use Safety, environment and information Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*. Brussels: European Commission; 2003. (CPMP/463/00 rev.1, 2003).
- Famele M, Ferranti C, Abenavoli C, Palleschi L, Mancinelli R, Draisci R. The chemical components of electronic cigarette cartridges and refill fluids: review of analytical methods. *Nicotine Tob Res* 2015;17(3):271-9.
- Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine Tob Res* 2015;168-74.
- FDA. *Summary of Results: laboratory analysis of electronic cigarettes conducted by FDA*. Silver Spring, MD: Food and Drugs Administration; 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm>; ultima consultazione 09/09/2016.
- Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction* 2014;109(3):500-7.

- Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob III P, Benowitz N. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23(2):133-9.
- Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15(1):158-66.
- Han S, Chen H, Zhang X, Liu T, Fu Y. Levels of selected groups of compounds in refill solutions for electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2016;18(5):708-14.
- Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarette. *Arch Toxicol* 2014;88:1295-308.
- Hyun-Hee L, Ho-Sang S. Measurement of Aldehydes in replacement liquids of electronic cigarettes by headspace gas chromatography-mass spectrometry. *B Korean Chem Soc* 2013;34(9):2691-6.
- IARC. *Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans v. 92).
- IARC. *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans v. 71).
- IARC. *Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans v. 89).
- Kavvalakis MP, Stivaktakis PD, Tzatzarakis MN, Kouretas D, Liesivuori J, Alegakis AK, Vynias D, Tsatsakis AM. Multicomponent analysis of replacement liquids of electronic cigarettes using chromatographic techniques. *J Anal Toxicol* 2015;39(4):262-9.
- Kavvalakis MP, Stivaktakis PD, Tzatzarakis MN, Kouretas D, Liesivuori J, Alegakis AK, Vynias D, Tsatsakis AM. Multicomponent analysis of replacement liquids of electronic cigarettes using chromatographic techniques. *J Anal Toxicol* 2015;39(4):262-9.
- Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013;24(1291):48-55.
- Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, Goniewicz ML. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors effect of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014;16(10):1319-26.
- Kubica P, Kot-Wasik A, Wasik A, Namieśnik J. "Dilute & shoot" approach for rapid determination of trace amounts of nicotine in zero-level e-liquids by reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interactions liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry-electrospray ionization. *J Chromatogr A* 2013;1289:13-8.
- Laugesen M. *Safety report on the Ruyan e-cigarette cartridge and inhaled aerosol*. Christchurch, New Zealand: Health New Zealand Ltd; 2008.
- Lim HH, Shi HS. Measurement of aldehydes in replacement liquids of electronic cigarettes by headspace gas chromatography-mass spectrometry. *B Korean Chem Soc* 2013;34(9):2691-6.
- Lisko JG, Tran H, Stanfill SB, Blount BC, Watson CH. Chemical composition and evaluation of nicotine, tobacco alkaloids, pH, and selected flavors in e-cigarette cartridges and refill solutions. *Nicotine Tob Res* 2015;1270-8.
- NIOSH. *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to diacetyl and 2,3-Pentanedione*. Atlanta: National Institute for Occupational Safety and Health; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-45/DraftDiacetylCriteriaDocument081211.pdf>; ultima consultazione 27/05/2014.

- Schier JG, Hunt DR, Perala A, McMartin KE, Bartels MJ, Lewis LS, McGeehin MA, Flanders WD. Characterizing concentrations of diethylene glycol and suspected metabolites in human serum, urine, and cerebrospinal fluid samples from the Panama DEG mass poisoning. *Clin Toxicol* 2013;51(10):923-9.
- Schober W, Szendrea K, Matze W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, Jörres RA, Fromme H. Use of electronic cigarettes (*e-cigarettes*) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of *e-cigarette* consumers. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217(6):628-37.
- Talih S, Balhas Z, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A. "Direct dripping": a high-temperature, high-formaldehyde emission electronic cigarette use method. *Nicotine Tob Res* 2016;18(4):453-9.
- Trehy ML, Ye W, Hadwiger M, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT, Ahadi SS, Black JC, Westenberger BJ. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities, *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2011;34:1442-58.
- Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N. Determination of carbonyl compounds generated from the *e-cigarette* using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. *Anal Sci* 2013;29(12):1219-22.
- USP. Glycerin. In: *Official Monograph, USP37/NF32*. U.S. Pharmacopeial Convention. Rockville, MD: USP; 2014. p.3167-9.
- Westenberger BJ. *Evaluation of e-cigarettes*. Silver Spring, MD: Food and Drugs Administration; 2009. (DPATR-FY-09-232009 (pp. 1-8).
- Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 2001;58(10):649-55.
- Williams M, To A, Bozhilov K, Talbot P. Strategies to reduce tin and other metals in electronic cigarette aerosol. *PLoS One* September 2015.
- Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:3.

LIQUIDI DI RICARICA PER SIGARETTA ELETTRONICA: VALUTAZIONE DEI PERICOLI E CLASSIFICAZIONE DI PERICOLO

Paola Di Prospero Fanghella, Sonia D'Ilio, Maria Alessandra Nania
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Caratteristiche tossicologiche dei componenti e dei contaminanti trovati

La valutazione dei rischi per la salute umana, associati all'esposizione a sostanze potenzialmente pericolose rilasciate dalla sigaretta elettronica, comporta l'identificazione dei pericoli associati a tali sostanze/miscele.

L'individuazione di queste sostanze, presenti sia come contaminanti di natura organica e inorganica sia come ingredienti nei liquidi di ricarica (miscele) e nel vapore emesso, rappresentano le prime fasi di questo procedimento e vengono condotte sulla base delle loro caratteristiche di pericolo. La loro selezione iniziale si basa generalmente su una serie di fattori:

- conoscenze scientifiche acquisite sui contenuti nei liquidi di ricarica;
- dati sperimentali di analisi di liquidi disponibili in letteratura;
- articoli scientifici disponibili e recenti;
- esperienza pregressa maturata in ambito di classificazione ed etichettatura delle sostanze pericolose per la salute umana e per l'ambiente;
- informazioni presenti nell'Archivio Preparati Pericolosi dell'Istituto Superiore di Sanità
- tecniche strumentali disponibili dai laboratori preposti allo svolgimento delle determinazioni analitiche sulle sostanze di interesse e i loro limiti di rivelabilità ai fini della quantificazione.

La lista iniziale di queste sostanze doveva essere più ampia possibile in modo da non perdere informazioni rilevanti per gli scopi del progetto in questione. È stato di particolare utilità riassumere la lista delle sostanze di potenziale interesse in un'unica tabella comprendente il nome della sostanza, la sua denominazione chimica, il codice numerico, che la identificava in maniera univoca, *Chemical Abstract Service* (CAS), la sua classificazione armonizzata riportata nell'Allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008 (regolamento relativo alla classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele: *Classification, Labelling and Packaging*, CLP) (Europa, 2008) e, se non presente, la classificazione in regime di autoclassificazione notificata dalle aziende e presente nell'Archivio delle Classificazioni ed Etichettature dell'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA).

Queste informazioni, estrapolate principalmente dal Regolamento CLP, dal sito web ufficiale dell'ECHA, dal database sulla Classificazione ed Etichettatura delle Sostanze dell'ISS e da altri database ISS, hanno dato la possibilità di collocare le varie sostanze in una o più classi di pericolo per la salute e di sottoporle a monitoraggio. Sono da considerarsi prioritarie le sostanze che rispondono a precisi criteri di classificazione nell'ambito dei pericoli per la salute quali:

- Cancerogenicità;
- Sensibilizzazione respiratoria o cutanea;

- Corrosione cutanea;
- Irritanti per la respirazione e pelle;
- Lesioni oculari gravi/irritazione oculare;
- Tossicità acuta;
- Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola o esposizione ripetuta;
- Tossicità per la riproduzione.

La lista di queste sostanze da considerarsi come prioritarie può essere così suddivisa:

- *Sostanze presenti nei liquidi:*

- nicotina e analoghi;
- aldeidi (acetaldeide, formaldeide, acroleina);
- BTEX (benzene, toluene, etilbenzene, xileni) e stirene,
- IPA (naftalene, fluorene, fenantrene, antracene, fluorantene, pirene, crisene);
- metalli (As, Cd, Cr, Mn, Ni, Pb, Sn).

- *Sostanze presenti nei vapori:*

- nicotina;
- aldeidi (acetaldeide, formaldeide, acroleina);
- BTEX (benzene, toluene, etilbenzene, stirene, xileni);
- Ipa (naftalene, fluorene, fenantrene, antracene, fluorantene, pirene, crisene);
- metalli (As, Cd, Cr, Mn, Ni, Pb, Sn).

A tal proposito è stata creata una Tabella (Tabella A1), che riassume la classificazione di pericolo secondo l'Allegato VI del Regolamento CLP e l'autoclassificazione nell'Inventario delle Classificazioni dell'ECHA.)

Può anche succedere che la sostanza presa in esame non risultasse classificata come pericolosa e/o non ci fossero informazioni disponibili.

La composizione media delle miscele che costituiscono i liquidi per sigarette elettroniche, con o senza nicotina, è data da aromi naturali e/o artificiali e da percentuali variabili di due sostanze principali: il glicole propilenico e la glicerina vegetale. Questi possono essere presenti infatti in diverse combinazioni percentuali, ad esempio: >80% + glicerina vegetale <20% al glicole propilenico >50% + glicerina vegetale <50% al glicole propilenico >60% + glicerina vegetale <40%.

Il glicole propilenico al momento non presenta una classificazione armonizzata in Allegato VI del Regolamento CLP. Risulta notificato come “*non classificato*” in regime di autoclassificazione da circa 4600 aziende notificanti, mentre circa 100 notificanti lo riportano come “*Tossicità acuta di categoria 4 per via orale (Acute Tox.4 H302: Nocivo se ingerito)*”. Per questo motivo, nell'aprile del 2015, tale sostanza è stata inserita nel Registro delle intenzioni ECHA per una proposta di classificazione ed etichettatura armonizzate con invio del dossier come tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola) di categoria 3 (STOT SE 3, H335, Può irritare le vie respiratorie). A seguito della corretta presentazione del fascicolo, è stata avviata una consultazione pubblica, iniziata a marzo 2016 e conclusasi il 21 aprile 2016, in cui le parti interessate erano invitate a formulare osservazioni in merito alla proposta. Sulla base delle osservazioni pervenute durante la consultazione pubblica, le proposte sono state discusse nel Comitato per la Valutazione dei Rischi (*Committee for Risk Assessment, RAC*) per la restrizione, classificazione ed etichettatura armonizzate nel Comitato per l'analisi socioeconomica (*Committee for Socio-Economic Analysis, SEAC*) per le restrizioni e nel Comitato degli Stati Membri (*Member States Committee, MSC*) per le sostanze estremamente preoccupanti (SVCH) che emetteranno un'opinione in merito alla proposta di nuova classificazione.

Per quanto riguarda il glicerolo ossia l'altro componente presente ad alta concentrazione, questo non è classificato come pericoloso.

Classificazione delle sostanze e dei liquidi di ricarica

Norme di riferimento

La normativa vigente di riferimento per la classificazione l'imballaggio e l'etichettatura delle sostanze e dei liquidi di ricarica per sigaretta elettronica è costituita da:

- Regolamento (CE) 1272/2008, di seguito CLP (acronimo di *Classification Labelling and Packaging*), relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele (Europa, 2008);
- Direttiva 2014/40/UE (Europa, 2014) recepita con DL.vo 6/2016 (Italia, 2016).

Il Regolamento (CE) 1272/2008 è entrato in vigore negli Stati Membri dell'Unione Europea dal 20 gennaio 2009. Tale regolamento rivede completamente il sistema di classificazione ed etichettatura dei prodotti chimici, basato sulla Direttiva 67/548/CEE (Europa, 1967) sulle sostanze pericolose e sulla Direttiva 1999/45/CE (Europa, 1999) sui preparati pericolosi, e lo adegua ai requisiti del *Globally Harmonized System* (GHS) sviluppato dal Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite con lo scopo di arrivare ad una classificazione e conseguente etichettatura armonizzate a livello mondiale. L'Allegato VI contiene la lista delle sostanze per le quali sono state definite la classificazione e l'etichettatura armonizzate a seguito della valutazione di un apposito gruppo di esperti degli Stati Membri (Comitato RAC) costituito presso l'ECHA. Le sostanze e le miscele devono essere classificate ed etichettate nel rispetto dei requisiti di tale regolamento dai produttori o dagli importatori, che devono anche notificare all'ECHA gli estremi della classificazione ed etichettatura qualora non siano stati già registrati nell'ambito del Regolamento (CE) 1907/2006 (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*, REACH) (Europa, 2006).

L'applicazione del Regolamento CLP è stata graduale ed è iniziata con le sostanze che sono classificate ed etichettate secondo i nuovi criteri già dal 1° dicembre 2010 per proseguire con le miscele a partire dal 1° giugno 2015.

Sono stati previsti due anni di deroga per il rispetto dell'obbligo di classificazione ed etichettatura secondo CLP nel caso di miscele che sono state immesse sul mercato prima del 1° giugno 2015 e che quindi potranno continuare ad essere commercializzate con l'etichettatura prevista dalla precedente Direttiva 99/45/CE e relativo recepimento con DL.vo 65/2003 (Italia, 2003) e successive modifiche. A partire dal 1° giugno 2017 tale deroga non sarà più in applicazione.

La Direttiva 2014/40/UE (Europa, 2014) che sostituisce la Direttiva 2001/37/CE (Europa, 2001), fissa le norme relative alla lavorazione, presentazione e vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati. Questi comprendono le sigarette, il tabacco da arrotolare, il tabacco da pipa, i sigari, i sigaretti, il tabacco non da fumo, le sigarette elettroniche e i prodotti da fumo a base di erbe. In particolare tale Direttiva fissa una serie di requisiti di sicurezza e di qualità per le sigarette elettroniche e definisce alcune regole di imballaggio ed etichettatura allo scopo di fornire una maggiore informazione al consumatore. I liquidi di ricarica possono contenere quantità variabili di nicotina, ma possono anche esserne esenti. La Direttiva 2014/40/UE si applica solo ai liquidi contenenti nicotina.

Il decreto di recepimento di tale Direttiva recepita, DL.vo 6/2016 (Italia, 2016), è entrato in vigore il 1° febbraio 2016 e comporta la novità del divieto della vendita online transfrontaliera di sigarette elettroniche.

Il decreto prevede che siano introdotti una chiusura a prova di bambino e manomissione e un sistema di protezione dagli spargimenti di liquido di nicotina.

Criteria di classificazione delle miscele pericolose secondo il Regolamento CLP

Le miscele contenenti nicotina rientrano nel campo di applicazione del Regolamento (CE) 1272/2008. I criteri per la classificazione delle miscele sono riportati in Allegato I del Regolamento CLP per tutte le classi di pericolo previste dal regolamento stesso.

I liquidi oggetto di verifica contengono nicotina e nicotinoidi in concentrazioni variabili o risultano esserne esenti.

La miscela, con o senza nicotina, è generalmente costituita da glicole propilenico, glicerina vegetale, aromi naturali e/o artificiali. Possono essere inoltre presenti altre sostanze, per lo più contaminanti indesiderati, in concentrazioni considerabili come tracce.

La presenza, infatti, nelle miscele di altri componenti potrebbe comportare una classificazione di pericolo diversa da quella basata sulla sola concentrazione di nicotina e nicotinoidi e deve essere effettuata una valutazione caso per caso.

Nell'intento di dare indicazioni sulla classificazione di liquidi di ricarica contenenti nicotina come unica sostanza pericolosa, si possono derivare le concentrazioni di nicotina presenti nei liquidi che comportano livelli diversi di classificazione di quest'ultimi.

La sostanza nicotina (3-(2-(N-metilpirrolidinil))piridina, numero CAS 54-11-5) è classificata ufficialmente in UE ed è presente nell'Allegato VI del CLP.

La classificazione secondo i criteri del CLP è riportata in tabella 3.1 dell'Allegato VI del medesimo regolamento come:

- Acute Tox. 1 H310: Letale a contatto con la pelle;
- Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito (*);
- Aquatic Chronic 2 H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

L'asterisco (*) significa classificazione minima da applicare in assenza di dati specifici, ma se si dispone di dati che portano ad una classificazione più severa, quest'ultima dovrà essere applicata.

A causa del crescente uso di liquidi di ricarica per sigarette elettroniche contenenti nicotina, si è resa necessaria da parte dell'Unione europea la revisione della classificazione minima riportata dal Regolamento CLP, al fine di definire una classificazione armonizzata aggiornata.

Di conseguenza ad aprile 2015 è stata presentata all'ECHA, una proposta di variazione della classificazione che è stata valutata dal Comitato ECHA di esperti per la valutazione del rischio (RAC), che ha emesso una opinione attualmente pubblicata sul sito web dell'ECHA.

Conseguentemente, la classificazione armonizzata della nicotina, modificata secondo l'opinione del RAC, è stata inserita nel 10° Adeguamento al Progresso Tecnico (ATP) del Regolamento CLP, che è stato votato dal Comitato ex art.133 del Regolamento REACH in data 26 ottobre 2016. Il 10° ATP entrerà in applicazione diciotto mesi dopo la sua pubblicazione come regolamento su *Gazzetta ufficiale della Unione Europea*.

In Tabella 1 viene riportata la classificazione della nicotina come modificata dal 10° ATP del Regolamento CLP.

Tabella 1. NICOTINA: classificazione secondo il Regolamento (CE) 1272/2008 come modificata dal 10° ATP del Regolamento CLP

Classi di pericolo e codici di categoria	Indicazioni di pericolo	Avvertenza, pittogrammi	Stima della tossicità acuta (ATE) della nicotina
Acute Tox. 2	H300: Letale se ingerito	GHS06 	Orale: 5 mg/kg
Acute Tox. 2	H310: Letale a contatto con la pelle		Cutanea: 70 mg/kg
Acute Tox. 2	H330: Letale se inalato		Inalatoria: 0,19 mg/L (polvere/nebbia)
Aquatic Chronic 2	H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata	GHS09 Dgr: Pericolo 	

Poiché il Regolamento CLP prevede che una sostanza presente in Allegato VI con classificazione armonizzata sia soggetta ad autoclassificazione per gli aspetti che non compaiono nella classificazione armonizzata e per le classi/categorie di pericolo che compaiono con classificazione minima (asterisco), si ritiene che la classificazione per la tossicità acuta inalatoria e per la tossicità acuta orale debba rispecchiare le conclusioni del Comitato RAC, anche anticipando l'adozione di tale classificazione armonizzata prima della pubblicazione dell'Adeguamento al Progresso Tecnico (ATP) del Regolamento CLP che riporterà in Allegato VI tale modifica della classificazione della nicotina.

Giustificazione della opinione del RAC sulla classificazione della nicotina

Gli studi di tossicità acuta orale disponibili per ratto, topo e cane e un nuovo studio di tossicità acuta orale su topo, hanno rivelato alcune limitazioni e quindi si è applicato il peso dell'evidenza per derivare la classificazione.

Il comitato RAC ha ritenuto di classificare la nicotina come Acute Tox. 2 H300 per via orale sulla base dell'evidenza di valori di DL50 (Dose Letale, singola dose che causa il decesso del 50% di una popolazione campione di cavie) disponibili e tenendo in considerazione le differenze di metabolismo e tossicocinetica tra le specie.

La stima della tossicità acuta (*Acute Toxicity Estimate*, ATE) per l'esposizione orale non può essere derivata da un singolo valore di DL50 e quindi è stato applicato il valore di default ATE pari a 5 mg/kg per la classificazione come categoria 2 orale.

Per la tossicità acuta per via inalatoria, la nicotina è da classificare come Acute Tox. 2 H330 ed è stato utilizzato un fattore 12 per estrapolare il valore di CL 50 (concentrazione in aria che provoca la morte nel 50% degli animali da esperimento, se inalata per un determinato periodo di tempo) da uno studio effettuato con esposizione da 20 min a 4h. Il risultato è un valore di CL 50 pari a 0,19 mg/L per il ratto da usare come ATE per la classificazione delle miscele.

Per la classificazione per via cutanea come Acute Tox. 2 H310 è stato derivato da un nuovo studio su coniglio il valore di DL 50 pari a 70,4 mg/kg bw ed è stato indicato il valore di 70 mg/kg da usare come ATE per la classificazione delle miscele.

Adottando i valori di ATE indicati dal RAC e applicando la formula riportata nell'Allegato 1 del Regolamento CLP:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{Ci}{ATE_i}$$

dove ATE_{mix} è la stima della tossicità acuta della miscela e ATE_i è quella del componente i -esimo, si ottengono le classificazioni dei liquidi di ricarica a seconda delle concentrazioni di nicotina che contengono. L'ATE coincide con la DL 50 quando si dispone del dato sperimentale.

In Tabella 2 viene riportata la classificazione dei liquidi di ricarica secondo il Regolamento (CE) 1272/2008, sulla base della classificazione armonizzata approvata per il 10° ATP.

Tabella 2. LIQUIDI DI RICARICA: classificazione secondo il Regolamento (CE) 1272/2008 sulla base della classificazione armonizzata approvata per il 10° ATP in dipendenza della concentrazione di nicotina entro quella massima ammessa nei liquidi in commercio (Direttiva 2014/40/UE) (2%)

Concentrazione di nicotina	Classificazione (comprensiva di pittogrammi e frasi H)
$1,7\% \leq \text{Conc.} \leq 2,0\%$	Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito  Pericolo
$0,25\% \leq \text{Conc.} < 1,7\%$	Acute Tox. 4 H302: Nocivo se ingerito  Attenzione

Come sopra sottolineato le indicazioni riportate in tabella si riferiscono alla classificazione delle miscele per la tossicità acuta in relazione alla sola presenza di nicotina e nicotinoidi. Non sono prese in considerazione eventuali variazioni della classificazione dovute alla presenza di altre sostanze pericolose in relazione alla tossicità acuta o ad altri effetti sia locali, sia sistemici.

Etichettatura risultante

L'art. 17 del Regolamento CLP prevede che una sostanza o miscela classificata come pericolosa e contenuta in un imballaggio, sia provvista di un'etichetta in cui figurano gli elementi seguenti:

- nome, indirizzo e numero di telefono del fornitore o dei fornitori;
- quantità nominale della sostanza o miscela contenuta nel collo messo a disposizione dal pubblico, se tale quantità non è indicata altrove nel collo;
- identificatori del prodotto specificati all'art. 18;

- d) se del caso, pittogrammi di pericolo conformemente all'art. 19;
- e) se del caso, avvertenze conformemente all'art. 20;
- f) se del caso, indicazioni di pericolo conformemente all'art. 21;
- g) se del caso, opportuni consigli di prudenza conformemente all'art. 22;
- h) se del caso, sezione per informazioni supplementari conformemente all'art. 25.

Nomi chimici in etichetta

L'art. 18, paragrafo 2, del CLP prevede che siano riportati in etichetta le identità di tutti i componenti la miscela che contribuiscono alla sua classificazione per certe classi di pericolo, tra le quali la tossicità acuta. Oltre al nome chimico della sostanza, deve essere riportato un numero di identificazione di cui all'Allegato VI, parte 3, del Regolamento CLP oppure, se la sostanza non è inclusa nell'Allegato VI, parte 3, ma figura nell'inventario delle classificazioni e delle etichettature, la denominazione e il numero di identificazione che vi figurano.

Nel caso quindi della nicotina, se del caso, deve comparire:

Contiene nicotina, oppure contiene (3-(2-(N-metilpirrolidinil))piridina;
CAS 54-11-5 (oppure altro numero identificatore).

Esenzioni per i piccoli imballaggi

Sono previste alcune esenzioni relative all'etichettatura per gli imballaggi di capacità pari o inferiori a 125 mL. Per certe classi di pericolo è possibile omettere le indicazioni di pericolo e i consigli di prudenza, ma devono comparire i pittogrammi e le avvertenze. Nel caso della tossicità acuta, di interesse per questa tipologia di prodotti, questa esenzione si applica alla categoria 4, ma soltanto se la miscela non è fornita al pubblico.

Dimensioni delle etichette e dei pittogrammi secondo il Regolamento CLP

Le dimensioni dell'etichetta devono rispettare quanto richiesto dall'Allegato I, punto 1.2.1, per contenitori di dimensioni ≤ 3 litri, per i quali l'etichetta non deve essere inferiore a 5,2 x 7,4 cm. Tuttavia l'art. 29 (1) del CLP riporta:

“1. Quando l'imballaggio di una sostanza o miscela è tale, per forma o a causa delle ridotte dimensioni, che risulta impossibile soddisfare i requisiti dell'art. 31 concernenti l'apposizione di un'etichetta nelle lingue degli Stati Membri in cui la sostanza o miscela è immessa sul mercato, gli elementi dell'etichetta di cui all'art. 17, paragrafo 2, primo comma, sono riportati conformemente all'allegato I, sezione 1.5.1. dove è riportato:

Esenzioni dall'art. 31 (art. 29, paragrafo 1).

Se si applica l'art. 29, paragrafo 1, lettera a), gli elementi dell'etichetta menzionati all'art. 17 possono essere forniti in uno dei modi seguenti:

- a) su etichette pieghevoli; ovvero
- b) su cartellini pendenti; ovvero
- c) su un imballaggio esterno.

L'etichetta apposta su un imballaggio interno riporta quantomeno pittogrammi di pericolo, l'identificatore del prodotto di cui all'art. 18 e il nome e il numero di telefono del fornitore della sostanza o miscela.”

La superficie minima di ogni pittogramma di pericolo deve misurare non meno di 1 cm² secondo l'Allegato I, punto 1.2, del Regolamento CLP.

Etichette integrate

Le etichette dovranno soddisfare sia i requisiti del Regolamento CLP sia quelli del DL.vo 6/2016 (art 21 comma 9c). In particolare i requisiti di questo decreto sono:

“Le confezioni unitarie e l’eventuale imballaggio esterno dei prodotti del tabacco non da fumo, quindi anche delle sigarette elettroniche e dei contenitori di liquido di ricarica recano in etichetta le seguenti avvertenze:

«Questo prodotto del tabacco nuoce alla tua salute e provoca dipendenza.». (art.13 comma 1) (tale avvertenza: a) figura sulle due superfici maggiori della confezione unitaria e dell’eventuale imballaggio esterno; b) copre il 30 per cento delle superfici della confezione unitaria e dell’eventuale imballaggio esterno.)

«Prodotto contenente nicotina, sostanza che crea un’elevata dipendenza. Uso sconsigliato ai non fumatori.»

Norme a tutela dei minori

Le chiusure di sicurezza per i bambini sono richieste nel rispetto dei requisiti dell’Allegato II del Regolamento CLP, parte 3, punto 3.11, per le miscele classificate come pericolose per alcune classi di pericolo, tra le quali la tossicità acuta, categorie da 1 a 3. Mentre, l’indicazione di pericolo riconoscibile al tatto per i non vedenti è presente al punto 3.1.2 per le miscele classificate come pericolose in alcune categorie di pericolo, tra le quali la tossicità acuta per tutte e quattro le categorie. Le specifiche tecniche relative ai dispositivi di avvertenza di pericolo riconoscibile al tatto sono conformi alla norma EN ISO 11683 (ISO, 1997) su “Imballaggi - Avvertenze di pericolo riconoscibili al tatto - Requisiti”. Questa norma specifica che il simbolo di avvertenza riconoscibile al tatto (*Tactile Warning of Danger symbol*) è posto sull’imballaggio primario e dovrebbe essere un triangolo equilatero con angoli più a punta possibile e lato di lunghezza di 18 mm, la larghezza della cornice di 1,7 mm e l’altezza tra 0,25 e 0,5 mm.

Deroga per i prodotti già sul mercato (“a scaffale”)

I principi di base secondo il Regolamento CLP, che esplicitano il pericolo associabile all’uso di una certa sostanza, sono rimasti sostanzialmente gli stessi previsti dalle norme precedenti, le Direttive 67/548/CE e 99/45/CE, con alcune variazioni per certe categorie, ma l’espressione delle classificazioni attraverso l’etichettatura presenta dei cambiamenti. I pittogrammi sono diversi per forma e colore, le frasi di rischio e i consigli di prudenza sono espressi diversamente.

Occorre tenere presente che qualora una miscela sia stata già classificata e imballata ai sensi della Direttiva 99/45/CE e immessa sul mercato prima del 1° giugno 2015, ovvero a tale data risulta essere presente all’interno della catena di approvvigionamento, il fabbricante, l’importatore, l’utilizzatore a valle o il distributore ha la facoltà di posticiparne la rietichettatura e il reimballaggio in conformità delle norme stabilite dal CLP fino al 1° giugno 2017. Quindi la miscela può continuare ad essere venduta nella catena di approvvigionamento con l’etichetta a norma della Direttiva 99/45/CE fino al 1° giugno 2017. Tuttavia nel caso in cui la miscela venga trasferita in un altro imballaggio durante il suo percorso all’interno della catena di approvvigionamento, il relativo fornitore sarà tenuto ad adeguare l’etichetta al Regolamento CLP.

La Tabella 3 riporta le classificazioni ed etichettature che erano state derivate in base ai dati disponibili sulle caratteristiche di pericolo della nicotina. La tabella, pubblicata sul sito del Ministero della Salute il 3 marzo 2014, è stata redatta al fine di dare supporto all'attività di vigilanza, concernente la verifica della corretta etichettatura dei liquidi di ricarica già presenti sul mercato prima del 1° giugno 2015.

La classificazione nicotina secondo la Direttiva 67/548/CE prevedeva:

- T+; R27: molto tossico a contatto con la pelle;
- T; R25: tossico in caso di ingestione;
- N; R51-53: tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico

I pittogrammi d'obbligo erano:

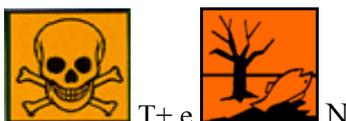


Tabella 3. LIQUIDI DI RICARICA: classificazione di pericolo secondo le Direttive 67/548/CE e 1999/45/CE in base alla concentrazione di nicotina per i prodotti "a scaffale"

Concentrazione di nicotina	Classificazione (comprensiva di frasi R e pittogrammi)
1% ≤ Conc ≤ 2,0%	T; R24 (tossico a contatto con la pelle)  T
0,1% ≤ Conc < 1%	Xn; R21(nocivo a contatto con la pelle)  Xn

Si sottolinea che l'applicazione dei criteri di classificazione del Regolamento CLP comporta la classificazione di pericolo dei liquidi di ricarica contenenti nicotina a partire da una concentrazione pari a 0,25%, diversamente dall'applicazione della Direttiva 99/45/CE che ne comportava la classificazione a partire da una concentrazione pari allo 0,1%.

Bibliografia

- Europa. Direttiva 2001/37/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 giugno 2001 sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 194/26 del 18.7.2001.
- Europa. Direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 3 aprile 2014 sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 127/1 del 29.4.2014
- Europa. Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva

1999/45/CE e che abroga il Regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE)n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 136/3 del 29.5.2007.

ISO 11683:1997. *Packaging - Tactile warnings of danger - Requirements*. Geneva: International Organization for Standardization; 1997.

Europa. Direttiva 1999/45/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 maggio 1999 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 200/1 del 30.07.1999

Europa. Direttiva del Consiglio 548 del 27 giugno 1967 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta ufficiale delle comunità europee* N. 196/1 del 16.08.1967

Europa. Regolamento (CE) 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 353/1 del 31.12.2008

Allegato al capitolo

Tabella A1. Classificazione delle sostanze in accordo al Regolamento (CE) 1272/2008

Nome sostanza	Denominazione chimica	Numero CAS	Classificazione
Nicotina (ISO)	3-(N-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine	54-11-5	Allegato VI CLP Tossicità acuta cat.1 e 3 (Acute Tox. 3 (*), H301, Acute Tox. 1 H310); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.2 (Aquatic Chronic 2, H411).
(R,S)-Anatabina	(R,S)-Anatabine (1,2,3,6-Tetrahydro-2,3'-bipyridine)	2743-90-0	Tossicità acuta cat. 3 (Acute Tox. 3, H301); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare (Eye Irrit. 2, H319).
β-Nicotirina	3-(1-methylpyrrol-2-yl)pyridine	487-19-4	Non classificata.
Nicotina-N-ossidi	3-(2S)-1-methyl-1-oxidopyrrolidin-2-yl]pyridine	491-26-9	Nessuna informazione.
(R,S)-Nornicotina	3-(Pyrrolidin-2-yl)pyridine	5746-86-1	Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302, H312, H332); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat. 2 (Eye Irrit. 2, H319); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola cat. 3 (STOT SE 3, H335).
(R,S)-Anabasina	2-(3-Pyridyl)piperidine	13078-04-1	Tossicità acuta cat.2 (Acute Tox. 2, H300); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat. 2 (Eye Irrit. 2, H319); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola cat. 3 (STOT SE 3, H335).
Misosmina	3-(1-Pyrrolin-2-yl)pyridine	532-12-7	Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302, H312, H332); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat. 2 (Eye Irrit. 2, H319); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola cat. 3 (STOT SE 3, H335).
(-)-Cotina	(S)-1-Methyl-5-(3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone	486-56-6	Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat. 2 (Eye Irrit. 2, H319); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola cat. 3 (STOT SE 3, H335).
Acetaldeide		75-07-0	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.1 (Flam. Liq. 1, H224); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat. 2 (Eye Irrit. 2, H319); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola cat. 3 (STOT SE 3, H335); Cancerogenicità cat.2 (Carc. 2, H351).
Formaldeide		50-00-0	Allegato VI CLP Cancerogenicità cat.1B (Carc. 1B, H350); Tossicità acuta cat.3 (Acute Tox. 3 (*), H331, H311, H301); Mutagenicità sulle cellule germinali cat.2 (Muta. 2, H341); Corrosione/irritazione cutanea cat.1B (Skin Corr. 1B, H314); Sensibilizzazione respiratoria o cutanea (Skin Sens. 1, H317).
Acroleina	Acrylaldehyde	107-02-8	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.2 (Flam. Liq. 2, H225); Tossicità acuta cat.1 (Acute Tox. 1, H330); Tossicità acuta cat.2 (Acute Tox. 2 *, H300); Tossicità acuta cat.3 (Acute Tox. 3 *, H311); Corrosione/irritazione cutanea cat.1B (Skin Corr. 1B, H314); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Chronic 1, H410).
Benzene		71-43-2	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.2 (Flam. Liq. 2, H225); Cancerogenicità cat.1A (Carc. 1A, H350); Mutagenicità sulle cellule germinali cat.1B (Muta. 1B, H340); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.1 (STOT RE 1, H372); Pericolo in caso di aspirazione cat.1 (Asp. Tox. 1, H304); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat.2 (Eye Irrit. 2, H319); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315).

Nome sostanza	Denominazione chimica	Numero CAS	Classificazione
Etilbenzene		100-41-4	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.2 (Flam. Liq. 2, H225); Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4*, H332); Pericolo in caso di aspirazione cat.1 (Asp. Tox. 1, H304); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.2 (STOT RE 2, H373).
Toluene		108-88-3	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.2 (Flam. Liq. 2, H225); Tossicità per la riproduzione cat.2 (Repr. 2, H361d); Pericolo in caso di aspirazione cat.1 (Asp. Tox. 1, H304); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.2 (STOT RE 2*, H373); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione singola cat. 3 (STOT SE 3, H336).
o-xilene [1], p-xilene [2], m-xilene [3], xilene [4]		95-47-6 [1] 106-42-3 [2] 108-38-3 [3] 1330-20-7 [4]	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.3 (Flam. Liq. 3, H226); Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4*, H312, H332); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315).
Stirene		100-42-5	Allegato VI CLP Liquido infiammabile cat.3 (Flam. Liq. 3, H226); Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4*, H332); Tossicità per la riproduzione cat.2 (Repr. 2, H361d); Lesioni oculari gravi/irritazione oculare cat. 2 (Eye Irrit. 2, H319); Corrosione/irritazione cutanea cat.2 (Skin Irrit. 2, H315); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.1 (STOT RE 1, H372).
Naftalene	alfa-metil-6-metossi-N-[(1-idrossi)-butil]-2-naftaleneacetamide	99231-32-0	Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302).
Fenantrene		85-01-8	Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.1 (Aquatic Chronic 1, H410).
Arsenico		7440-38-2	Allegato VI CLP Tossicità acuta cat.3 (Acute Tox. 3, H331, H301); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.1 (Aquatic Chronic 1, H410).
Cadmio (non pirofosforico)		7440-43-9	Allegato VI CLP Tossicità acuta cat.2 (Acute Tox. 2(H330); Mutagenicità sulle cellule germinali cat.2 (Muta. 2, H341); Cancerogenicità cat.1B (Carc. 1B, H350); Tossicità per la riproduzione cat.2 (Repr. 2, H361fd); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.1 (STOT RE 1, H372); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.1 (Aquatic Chronic 1, H410).
Cadmio ossido (non pirofosforico)		1306-19-0	Allegato VI CLP Cancerogenicità cat.1B (Carc. 1B, H350i); Sensibilizzazione respiratoria o cutanea cat.1 (Skin Sens. 1, H317); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.1 (Aquatic Chronic 1, H410).
Cromo (VI) e suoi composti			Allegato VI CLP Cancerogenicità cat.2 (Carc. 2, H351); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.1 (STOT RE 1, H372); Sensibilizzazione respiratoria o cutanea cat.1 (Skin Sens. 1, H317); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.3 (Aquatic Chronic 3, H412).
Nichel		7440-02-0	Allegato VI CLP Tossicità per la riproduzione cat.1A (Repr. 1A, H360Df); Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302, H332); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.2 (STOT RE 2, H373); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.1 (Aquatic Chronic 1, H410).
Composti del piombo con l'eccezione di quelli specificati in Allegato VI			Allegato VI CLP Tossicità per la riproduzione cat.1A (Repr. 1A, H360Df); Tossicità acuta cat.4 (Acute Tox. 4, H302, H332); Tossicità specifica per organi bersaglio-esposizione ripetuta cat.2 (STOT RE 2, H373); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat. 1 (Aquatic Acute 1, H400); Pericoloso per l'ambiente acquatico cat.1 (Aquatic Chronic 1, H410).

LIQUIDI DI RICARICA: DISPOSIZIONI LEGISLATIVE IN MATERIA DI NOTIFICA

Marcello Longo, Monica Mazzola, Maristella Rubbiani, Carmelo Abenavoli, Silvia Alivernini,
Maria Antonietta Orrù, Domenico Spagnolo, Paolo Izzo
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Notifica all'Archivio Preparati Pericolosi per l'immissione in commercio

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art. 15 del DL.vo 14 marzo 2003 n. 65, che recepisce le Direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. Nell'art. 15 e all'allegato XI del suddetto decreto sono indicate le disposizioni riguardanti la messa a punto e le finalità dell'APP. Oggi le stesse previsioni sono riprese dall'art. 45 del Regolamento CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) (Europa, 2008).

L'Archivio rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. In base al decreto, il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) alcune informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente per scopi sanitari per l'attuazione di misure preventive o curative e da adottarsi in caso di emergenza.

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche istituito presso l'ISS è l'organo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute od in base ai loro effetti a livello fisico e chimico.

L'accesso immediato alla composizione dei preparati pericolosi è finalizzato a garantire tempi di intervento rapidi in caso di emergenze, quali intossicazioni accidentali, e rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. La registrazione al database è riservata alle aziende che devono comunicare le informazioni di cui al DL.vo 65/2003 e le informazioni contenute sono confidenziali e accessibili esclusivamente ai Centri Antiveneni (CAV) che rispondono ai criteri previsti per l'accreditamento da parte del Ministero della Salute.

Il DL.vo 65/2003 individua inoltre tre figure ai fini della notifica, produttore, distributore e importatore. Nel caso di notifica da parte del produttore questi ha l'obbligo di effettuarla o procedere elencando, oltre la classificazione, i suoi componenti e la relativa percentuale d'uso. Il distributore, anch'esso obbligato alla notifica, nella sezione relativa ai componenti indicherà i riferimenti avuti dal suo fornitore/produttore che sono identificati nel codice azienda, nome prodotto e codice attribuito, creando un link informatico visibile solo agli amministratori e ai CAV, garantendo in tal modo la riservatezza delle informazioni. La figura dell'importatore viene identificata come responsabile dell'immissione sul mercato.

L'attribuzione come importatore è consentita, ai fini della notifica, solo per i preparati acquistati al di fuori dal territorio europeo dove esista la difficoltà oggettiva da parte dell'acquirente italiano a sensibilizzare il produttore ad effettuare la sua notifica presso questa banca dati, pertanto la notifica verrà comunque effettuata dall'acquirente italiano sulla base

delle informazioni acquisite dalla Scheda Di Sicurezza (SDS), assumendosene la piena responsabilità.

Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web tramite la funzione di editing od, in alternativa, viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio: a tale scopo viene messo a disposizione il tracciato del record relativo al file di acquisizione dei dati.

I fabbricanti, gli importatori e i distributori devono fornire le informazioni sui preparati pericolosi immessi per la prima volta sul mercato entro 30 giorni dall'avvenuta immissione.

Tutte le informazioni relative alla banca dati sono disponibili sul sito: www.preparatipericolosi.iss.it dove è possibile anche consultare la guida tecnica per l'inserimento e la modifica delle notifiche. L'autorità competente italiana ha deciso a partire dalla fine degli anni Novanta di dare applicazione al principio introdotto dalla Direttiva sui preparati pericolosi (*Dangerous Products Directive*, DPD: Direttiva 88/379/CE), poi modificato dalla Direttiva 99/45/CE, per creare una banca dati nazionale centralizzata sui preparati pericolosi, finalizzata alla raccolta di informazioni specifiche sulla composizione.

Questo è stato l'obiettivo per consentire ai CAV di avere un accesso immediato alla composizione chimica completa di un preparato in caso di avvelenamento accidentale, al fine di adottare le misure di pronto soccorso appropriate in base alla composizione della miscela.

Lo scopo del progetto è stato, non solo per sostenere le emergenze in caso di avvelenamento presso i CAV nazionali, ma anche di fornire un nuovo strumento a supporto degli organi centrali e regionali competenti per la tutela della salute pubblica (compresi i lavoratori sul posto di lavoro), anche per la segnalazione di misure di monitoraggio e la valutazione di eventuali alert nazionali.

Il database per le informazioni (APP) è stato realizzato presso l'ISS, organo nominato seguendo i requisiti della Direttiva 88/379/CE relativa ai preparati pericolosi, successivamente modificato dalla Direttiva 1999/45/CE, relativa alla creazione di una banca dati sui preparati pericolosi in ogni paese europeo.

L'impostazione di una banca dati nazionali è in linea con i requisiti dei Regolamenti REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*) e CLP in quanto soddisfa i requisiti di cui all'art 45. del CLP.

Le informazioni memorizzate nell'archivio sono utilizzate per scopi di protezione e prevenzione del consumatore e salute dei lavoratori, e in particolare nella terapia delle intossicazioni acute.

L'iscrizione alla banca dati è obbligatoria in Italia per tutti i preparati pericolosi classificati (ad eccezione di quelli classificati solo per il comparto ambientale), in base al Regolamento CLP.

Il database contiene informazioni sui preparati pericolosi e sui detersivi (anche se non classificati come pericolosi).

L'archivio essendo completamente informatizzato mette in condizione le aziende di effettuare le loro notifiche direttamente sul web oppure mediante trasmissione di un file, conforme alle indicazioni fornite a supporto. Quest'ultima modalità permette alle aziende di notificare notevoli quantità di prodotti, naturalmente nel sistema è presente un motore di caricamento per la validazione del file e notifica di eventuali errori a mezzo mail.

I CAV autorizzati possono trovare le informazioni aggiornate in tempo reale all'interno dell'archivio.

Il DL.vo 65/2003 che ha dato attuazione delle Direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE sulla classificazione, l'etichettatura e l'imballaggio dei preparati pericolosi riporta all'art. 15 e

all'Allegato XI tutte le disposizioni relative alla creazione di una banca dati nazionale per la raccolta di informazioni sulle miscele pericolose.

Inoltre, le stesse informazioni vengono richieste anche per i detergenti che rientrano nel campo di applicazione del Regolamento (CE) 648/2004, indipendentemente se essi siano classificati o meno come pericolosi.

Il DL.vo 65/2003 per l'attuazione delle direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi all'art. 15 "Organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati pericolosi" recita:

1. L'Istituto Superiore di Sanità è l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal presente decreto.
2. Il responsabile dell'immissione sul mercato di un preparato pericoloso e i fabbricanti o le persone responsabili della commercializzazione dei prodotti autorizzati o registrati come biocidi ai sensi del decreto legislativo 25 febbraio 2000, n. 174, e classificati come pericolosi ai sensi del presente decreto, devono inviare all'Istituto Superiore di Sanità le informazioni di cui all'allegato XI secondo le modalità ivi riportate. Le informazioni così raccolte costituiscono l'Archivio dei preparati pericolosi.

Quindi chi è responsabile per l'immissione sul mercato nazionale di un preparato pericoloso deve inviare informazioni relative alla composizione del preparato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Queste informazioni devono essere utilizzate solo per scopi sanitari in vista di misure preventive o curative da adottare, in particolare in caso di emergenza.

Il decreto del 19 aprile 2000, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 23 novembre 2000, nomina l'ISS come organismo incaricato responsabile del database che conterrà le informazioni utili sui preparati pericolosi immessi sul mercato italiano. Tale Decreto, pubblicato dal Ministero della Salute in accordo con il Ministero dell'Industria, del Commercio e Artigianato, specifica anche che le procedure per mantenere la riservatezza delle informazioni memorizzate nel database.

Il database rappresenta uno strumento di riferimento nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori accidentalmente o professionalmente esposti a preparati chimici. L'accesso da parte dei CAV è immediato, facile e veloce e da completo accesso alla composizione chimica del preparato pericoloso permettendo tempi di intervento rapido in caso di avvelenamento accidentale, rendendo le azioni preventive più efficaci. L'attività iniziata nel 2001 con un sistema completamente informatizzato si basava su di una piattaforma client/server gestito da una pagina web dedicata (www.preparatipericolosi.iss.it), un programma scaricabile dal sito permetteva alle aziende di effettuare la notifica e inviare il file compresso in via FTP (*File Transfer Protocol*) verso l'applicazione web. La rete internet era agli esordi e pertanto molte aziende che ne erano sprovviste inviavano i dati, su supporti informatici, utilizzando per la spedizione servizi di consegna qualificati.

Dal momento che il database è nazionale, ma utilizzato anche dalle società estere che vendono i loro prodotti in Italia, la piattaforma web è disponibile sia in italiano che in inglese.

Accesso da parte delle imprese

I produttori, distributori e importatori di preparati (miscele) pericolosi ai sensi del regolamento CLP, devono dare all'ISS le seguenti informazioni per ciascun preparato:

- nome o nomi o marchi di fabbrica del preparato;
- nome e indirizzo, numeri di telefono e fax, se disponibile;

- indirizzo e-mail del responsabile della notifica;
- dati inerenti alla prima immissione sul mercato, cessazione commercializzazione;
- classificazione secondo il Regolamento CLP;
- campo di applicazione e di impiego;
- tipo di confezionamento adottato;
- proprietà fisico-chimiche;
- composizione qualitativa e quantitativa completa del preparato;

Trattandosi di informazioni strettamente confidenziali e coperte da segreto industriale, in particolar modo la formulazione del preparato, il database non è aperto al pubblico. Ulteriori aggiornamenti delle informazioni sono necessarie al momento della modifica di composizione o di marketing.

L'accesso al sistema è concesso solo ai CAV autorizzati dal Ministero della Salute in quanto soddisfano una serie di requisiti rigorosi di cui la presenza di strutture interne che garantiscano un trattamento riservato delle informazioni accessibili consultando il database, un responsabile della struttura che comunichi il personale avente accesso e mantenga aggiornato tale elenco comunicando eventuali variazioni all'ISS.

Il campo di applicazione dell'APP è strettamente dedicato alle emergenze, il monitoraggio e la sorveglianza del mercato.

Il database è operativo 24 ore al giorno, 7 giorni alla settimana.

Attualmente, nove CAV nazionali hanno accesso diretto on-line al database, con una frequenza stimata di 7 volte/die di accesso.

Altri livelli di accesso sono quelli consentiti agli ispettori qualificati e autorizzati i quali hanno il permesso di consultazione del sistema solo a scopo di attività ispettiva.

Essi possono interrogare il database per verificare se e quando il prodotto è stato registrato per soddisfare i requisiti previsti dalla legislazione.

Altre richieste sulle informazioni contenute nella banca dati, provenienti da Organi centrali o regionali sono solitamente concesse, caso per caso, ad esempio controlli relativi ad allerta provenienti dal sistema RAPEX, solo su richiesta ufficiale e motivata.

Fino ad oggi circa 4700 aziende sono registrate nel database, la maggior parte delle quali italiane (circa 4000), le altre provenienti da altri paesi UE (750) o extra-UE (40). Il numero totale di record (preparati) memorizzati nel database è di circa 1.500.000.

La registrazione è necessaria per tutti i preparati pericolosi che sono classificati come pericolosi, in accordo con il Regolamento CLP, per gli effetti sulla salute e per gli effetti derivanti dalle proprietà chimico-fisiche, nonché per tutti i detersivi pericolosi e non. Al momento della stesura del presente documento, circa 30.000 detersivi, 1.300.000 preparati pericolosi e 200.000 preparati non pericolosi sono presenti nel database.

Attraverso la pagina web principale l'azienda si registra e dopo le opportune verifiche di validazione, i referenti dell'APP attivano l'utenza a questo punto il sistema genera in automatico una mail di conferma della registrazione.

In questo modo l'azienda è in condizione di effettuare la notifica secondo la modalità scelta. Successivamente, viene richiesta la compilazione delle diverse pagine che contengono le informazioni richieste sul preparato, con compilazione dei moduli direttamente online.

Allo stato attuale, la verifica della completezza dei dati è effettuata in automatico in tempo reale per i campi obbligatori, in caso di caricamento massivo un motore predisposto ne verifica la completezza e la conformità, respingendo in automatico quelli non validi con mail di notifica.

Una volta che un nuovo preparato entra nel mercato italiano, l'iscrizione al database deve essere effettuata entro 30 giorni a decorrere dalla prima introduzione nel mercato italiano. Un preparato che non è più commercializzato non deve essere eliminato dall'archivio, ma va

comunicata la data di fine commercializzazione nella sessione predisposta dovrà essere inserita la data di cessata commercializzazione.

Il supporto fornito alle imprese si calcola attorno alle 500 e-mail/supporto telefonico per anno (informazioni tecniche) e 400 e-mail/supporto telefonico per anno (info IT). Le sanzioni (fino a 30.000 €) sono previste qualora non vengano soddisfatti i requisiti previsti dalla normativa.

Il sistema REACH prevede già l'applicazione, in atto con il sistema ispettivo regionale, dell'indagine sulla conformità dell'applicazione della normativa relativa a questo sistema.

Accesso da parte dei CAV

La consultazione delle informazioni contenute nell'APP è consentita, con accesso per via telematica e in via continuativa, solo ai CAV (attualmente 9) che sono stati considerati idonei dal Ministero della Salute. Gli amministratori della banca dati abilitano gli operatori dei CAV per mezzo di una lista di nominativi prodotta dal responsabile della Struttura di appartenenza, assegnando loro chiavi di accesso personalizzate. Gli amministratori dell'APP effettuano un monitoraggio continuo sugli accessi del personale dei CAV fornendo ogni anno una relazione dettagliata al Ministero della Salute. Di seguito si riporta l'elenco dei CAV:

- CAV Pediatrico Bambino Gesù di Roma;
- CAV dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Foggia;
- CAV Azienda Ospedaliera A. Cardarelli di Napoli;
- CAV Policlinico Umberto I di Roma;
- CAV Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma
- Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – CAV U.O. Tossicologia Medica di Firenze;
- Centro Nazionale di Informazione Tossicologica di Pavia;
- CAV Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano;
- CAV Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo.

Futuri sviluppi

Dal gennaio 2012, la Commissione ha effettuato una revisione per valutare la possibilità di armonizzare le informazioni richieste, compresa la creazione di un formato comune per la presentazione delle informazioni da parte di fabbricanti, degli importatori e gli utilizzatori a valle di preparati pericolosi.

Sulla base di questa revisione, e previa consultazione con le parti interessate, quali l'Associazione europea dei CAV e tossicologi clinici (EAPCCT), la Commissione sarà presto in grado di adottare un regolamento che modificherà il Regolamento CLP per armonizzare le richieste da fornire ai diversi sistemi nazionali.

Il primo passo è stato l'individuazione di un Set base di dati considerato essenziale dalla Associazione europea dei CAV e dai tossicologi clinici, nonché la condivisione dei risultati attraverso studi di impatto e attraverso numerosi workshop organizzati dalla Commissione.

Questo formato comune (che comprenderà il codice di identificazione della formula e del prodotto) sarà formalmente adottato per soddisfare le esigenze di tutte le banche dati nazionali, evitando così all'industria l'obbligo di compilazione di format diversi per le diverse banche dati nazionali.

Liquidi di ricarica per sigaretta elettronica: analisi dei dati notificati all'APP

Dall'analisi dei prodotti e degli aromi notificati all'APP risultano essere registrati un totale di 2684 prodotti suddivisibili in 10 categorie aromatiche prevalenti. In Tabella 1 vengono riportate le prevalenze dei liquidi di ricarica registrati in APP, aggregati tra loro in base alla tipologia di aroma. Nelle tipologie di aroma al di sotto del 2% del totale dei prodotti notificati all'APP, sono stati considerati aromi come Coca Cola, biscotto, caramella balsamica, nocciola, mandorla, fiori di Bach, e liquido base.

Tabella 1. Prevalenze percentuali aromi dei liquidi di ricarica registrati in APP

Aroma	% aromi registrati in APP
Tabacco	42,1
Fruttate	18,9
Menta	5,7
Caffè	4,9
Cioccolato	4,9
Liquore	4,4
Misti (ex. Cioccolato + menta)	3,6
Vaniglia	3,3
Liquirizia	4,6
Altro*	7,7

*Dato aggregato delle tipologie di aroma inferiore al 2% del totale dei prodotti notificati.

Banca dei prodotti del tabacco

Il DL.vo 184/2003, che recepisce la Direttiva 2001/37/CE, impone ai fabbricanti e agli importatori di prodotti del tabacco di presentare, annualmente, gli elenchi di tutti gli ingredienti utilizzati nella fabbricazione dei prodotti del tabacco con le loro quantità, suddivisi per marca e tipo.

Nell'art. 7 vengono prescritte le informazioni che ogni fabbricante/importatore deve inviare alle autorità nazionali individuate.

“I fabbricanti e gli importatori dei prodotti del tabacco di cui all'art. 2, comma 1, lettera a), trasmettono al Ministero della Salute e al Ministero dell'Economia e delle Finanze l'elenco di tutti gli ingredienti utilizzati nella loro fabbricazione con le relative quantità, suddivisi in base alla marca e al tipo.

All'elenco è allegata una dichiarazione che giustifichi l'impiego nei prodotti di tali ingredienti, ne indichi la funzione e ne specifichi la categoria. L'elenco è, inoltre, corredato dai dati tossicologici di cui il fabbricante o l'importatore dispone, riferiti ai singoli ingredienti, sotto forma combusta o incombusta, con particolare attenzione ai loro effetti sulla salute e tenendo conto, tra gli altri, anche degli effetti di dipendenza. L'elenco è compilato secondo l'ordine decrescente di peso di ciascun ingrediente incluso nel prodotto.”

La Direttiva non ha dato indicazioni su quali dati e in quale modalità i dati dovevano essere trasmessi pertanto l'Europa, successivamente, ha pubblicato una linea guida “Reporting on tobacco product ingredients” di supporto a questa attività (Commissione Europea, 2007).

Le informazioni che vengono trasmesse dai fabbricanti e dagli importatori riguardano gli ingredienti, le loro quantità e la funzione per cui l'ingrediente è aggiunto.

Riportiamo l'elenco delle funzioni codificate nella linea guida "Reporting on tobacco product ingredients":

- esaltatore delle proprietà additive (incluso esaltatore delle proprietà additive della nicotina);
- adesivo;
- legante;
- diluente;
- colore;
- agente modificatore di combustione;
- fibra;
- filler (riempitivo);
- componente filtro;
- materiale di filtraggio;
- sapore;
- umettante;
- sostanza plastificante;
- conservante;
- sostanze che agevolano la lavorazione;
- solvente;
- agente di incollaggio;
- esaltatore del fumo;
- modificatore colore fumo;
- modificatore odore fumo;
- aromatizzanti;
- altro.

Si può notare l'ampia gamma di funzioni presenti, la finalità principale della raccolta di questi dati è quella di favorire la diffusione al consumatore per un uso informato dei prodotti a base di tabacco.

Il Ministero della Salute in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ha realizzato una banca dati che rende fruibili le informazioni raccolte in Italia.

Alla banca dati si accede dall'indirizzo web: www.ingredientiprodottideltabacco.it, dove è possibile trovare i prodotti commerciali presenti sul territorio nazionale e per ogni prodotto una scheda con tutte le informazioni presentate.

Il nuovo DL.vo 6/2016 che recepisce la Direttiva 40/2014, preso atto della presenza sul mercato delle sigarette elettroniche e della necessità di regolamentare anche questo settore, ha previsto all'art. 21 la trasmissione degli ingredienti anche per questi prodotti:

1. Le sigarette elettroniche e i contenitori di liquido di ricarica sono immessi sul mercato solo se conformi alle disposizioni del presente decreto. Il presente decreto non si applica alle sigarette elettroniche e ai contenitori di liquido di ricarica soggetti a un obbligo di autorizzazione ai sensi del DL.vo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni, o ai requisiti prescritti dal DL.vo 24 febbraio 1997, n. 46, e successive modificazioni.
2. Nel rispetto della categoria stabilita dall'art. 62-quater del DL.vo 26 ottobre 1995, n. 504, e successive modificazioni, i fabbricanti e gli importatori di sigarette elettroniche e di contenitori di liquido di ricarica effettuano una notifica al Ministero della salute e al Ministero dell'economia e delle finanze di eventuali prodotti di tale tipo che intendono immettere sul mercato. La notifica è presentata elettronicamente sei mesi prima della prevista immissione sul mercato. Per sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica immessi sul mercato prima del 20 maggio 2016, la notifica è presentata entro sei mesi da tale data. Per ogni modifica sostanziale del prodotto è presentata una nuova notifica.

3. A seconda che il prodotto sia una sigaretta elettronica o un contenitore di liquido di ricarica, la notifica contiene le seguenti informazioni:
- a) denominazione e recapito del fabbricante, della persona giuridica o fisica responsabile all'interno dell'Unione europea e, se del caso, dell'importatore nell'Unione europea;
 - b) elenco di tutti gli ingredienti contenuti nel prodotto e delle emissioni risultanti dal suo impiego, suddivisi per marca e tipo, compresi i relativi quantitativi;
 - c) dati tossicologici riguardanti gli ingredienti e le emissioni del prodotto, anche quando riscaldati, con particolare attenzione ai loro effetti sulla salute dei consumatori quando inalati e tenendo conto, tra l'altro, degli effetti di dipendenza;
 - d) informazioni sulle dosi e sull'assorbimento di nicotina in condizioni di consumo normali o ragionevolmente prevedibili;
 - e) descrizione delle componenti del prodotto, compresi, se del caso, il meccanismo di apertura e di ricarica della sigaretta elettronica o del contenitore di liquido di ricarica;
 - f) descrizione del processo di produzione, compreso se comporti la produzione in serie, e dichiarazione attestante che il processo di produzione assicura la conformità ai requisiti del presente art.;
 - g) dichiarazione attestante la piena responsabilità del fabbricante e dell'importatore riguardo alla qualità e alla sicurezza del prodotto, quando è immesso sul mercato e utilizzato in condizioni normali o ragionevolmente prevedibili.”

La Commissione europea consapevole delle carenze e difficoltà di comunicazione tra i fabbricanti/importatori e gli Stati Membri nonché delle evoluzioni informatiche avvenute nel periodo trascorso dalla precedente Direttiva ha deciso di definire degli standard per ogni singola informazione oggetto di comunicazione nonché di realizzare una piattaforma informatica europea dove ogni fabbricante invierà i suoi dati.

I dati saranno verificati, controllati e accettati dall'Europa, successivamente ogni Stato Membro potrà acquisire elettronicamente i suoi dati così da elaborarli per permettere la divulgazione ai consumatori di tutte le informazioni.

Bibliografia

- Europa. Direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 3 aprile 2014 sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 127/1 del 29.4.2014
- Europa. Regolamento (CE) n. 648/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 353/1 del 31.12.2008
- Europa. Reporting on tobacco product ingredients - practical guide. Brussels, Maggio 2007. SANCO C6 TPE/ub D(2007) 360206
- Italia. 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. *Supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale* n. 87 del 14.04.2003
- Italia. Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 184. Attuazione della direttiva 2001/37/CE in materia di lavorazione, presentazione e vendita dei prodotti del tabacco. *Gazzetta Ufficiale* n. 169 del 23.07.2003
- Italia. Direttiva 88/379/CEE del Consiglio del 7 giugno 1988 per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati Membri relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta ufficiale* n. L 187 del 16.07.1988

PRODUZIONE DEI LIQUIDI DI RICARICA: OBBLIGHI E BUONE NORME PER SICUREZZA E QUALITÀ

Silvia Alivernini, Paola Di Prospero Fanghella, Ludovica Malaguti Aliberti, Ida Marcello, Francesca Costamagna, Marco Famele, Patrizia Di Zeo
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Figure professionali e obblighi per le imprese ai fini dell'immissione in commercio

Le sigarette elettroniche e i contenitori di liquido di ricarica, sono immessi sul mercato solo se conformi alle disposizioni del DL.vo 6/2016 (Italia, 2016).

Nel rispetto della categoria stabilita dall'art. 62-quater del DL.vo 504/1995 (Italia, 1995), e successive modificazioni, i fabbricanti e gli importatori di sigarette elettroniche e di contenitori di liquido di ricarica devono effettuare una notifica al Ministero della Salute e al Ministero dell'Economia e delle Finanze di eventuali prodotti di tale tipo che intendono immettere sul mercato.

La notifica deve essere presentata elettronicamente sei mesi prima della prevista immissione sul mercato. Per sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica immessi sul mercato prima del 20 maggio 2016, la notifica deve essere presentata entro sei mesi da tale data.

I fabbricanti, gli importatori e i distributori di sigarette elettroniche e contenitori di liquido di ricarica istituiscono e devono mantenere un sistema di raccolta delle informazioni su tutti i presunti effetti nocivi di tali prodotti sulla salute umana. Qualora uno qualsiasi di questi operatori economici ritenga o abbia motivo di credere che le sigarette elettroniche o i contenitori di liquido di ricarica di cui dispone e che sono destinati a essere immessi sul mercato o sono immessi sul mercato non siano sicuri o non siano di buona qualità o non siano in altro modo conformi al DL.vo 6/2016, deve adottare immediatamente le misure correttive necessarie per rendere tale prodotto conforme al suddetto decreto, per ritirarlo o richiamarlo a proprie spese, a seconda dei casi. In tali casi, l'operatore informa immediatamente il Ministero della Salute e il Ministero dell'Economia e delle Finanze, nonché le autorità di sorveglianza del mercato degli Stati Membri nei quali il prodotto è reso disponibile o destinato a essere reso disponibile, precisando, in particolare, il rischio per la salute umana e la sicurezza e le eventuali misure correttive adottate, come pure i risultati di tali misure correttive. Il Ministero della Salute e il Ministero dell'Economia e delle Finanze possono chiedere agli operatori economici informazioni supplementari, anche riguardo gli aspetti della sicurezza e della qualità o gli eventuali effetti nocivi delle sigarette elettroniche o dei contenitori di liquido di ricarica.

Figure professionali e obblighi secondo il Regolamento (CE) 1907/2006

Nell'ambito del Regolamento (CE) 1907/2006 (noto come REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006, si definisce un "utilizzatore a valle" ogni persona fisica o giuridica stabilita nella Comunità diversa dal fabbricante o dall'importatore che utilizza una

sostanza, in quanto tale o in quanto componente di una miscela, nell'esercizio delle sue attività industriali o professionali.

Nella guida "Orientamenti per gli utilizzatori a valle" della *European Chemicals Agency* (ECHA) sono identificati i diversi ruoli degli utilizzatori a valle (ECHA, 2014). Tali ruoli sono stati riportati nella Tabella 1, corredati da informazioni supplementari ed esempi.

Tabella 1. Sintesi dei ruoli degli utilizzatore a valle secondo quanto riportato nella guida ECHA "Orientamenti per gli utilizzatori a valle"

Ruolo	Informazioni supplementari, esempi
Responsabili della formulazione	
Miscelano sostanze acquistate da fornitori appartenenti al SEE al fine di produrre miscele da immettere sul mercato. I clienti/destinatari potranno anche essere responsabili della formulazione se utilizzano le miscele acquistate per produrre altre miscele. I clienti/destinatari possono essere attori commerciali (e pertanto responsabili della formulazione, utilizzatori finali industriali oppure utilizzatori finali professionali a norma del REACH) oppure consumatori. Possono utilizzare le miscele acquistate per produrre articoli o per applicarle in altri usi finali.	Se vi limitate a formulare miscele senza che si verifichi una reazione chimica durante il processo di miscelazione, questa attività non è assimilata alla fabbricazione di una nuova sostanza. La diluizione di una sostanza in acqua non equivale alla fabbricazione di una sostanza ma è considerata un uso. Al contrario, un'attività costituita, per esempio, dalla reazione di un acido con una base che porta a una nuova sostanza è considerata un processo di fabbricazione. Chi realizza una miscela è considerato un utilizzatore a valle.
Riempitori	
Attori che si occupano del trasferimento di sostanze o miscele da un contenitore a un altro.	Il trasferimento di sostanze o miscele in contenitori nuovi o diversi (reimballaggio) è considerato un uso ai sensi del Regolamento REACH. Pertanto, i riempitori (re-filler) sono anch'essi utilizzatori a valle, sebbene non utilizzino le sostanze o le miscele in un'altra attività.
Utilizzatori finali professionali	
Utilizzatori finali che utilizzano sostanze o miscele nell'ambito di un'attività professionale che non è considerata un processo industriale.	Siete utilizzatori finali professionali: utilizzatori finali che utilizzano sostanze o miscele nell'ambito di un'attività professionale che non è considerata un processo industriale.
Importatori da un fornitore non appartenente all'UE con un rappresentante esclusivo che ha registrato la sostanza	
Se il vostro fornitore ha designato un rappresentante esclusivo non sarete considerati un importatore ma un utilizzatore a valle.	Se il fornitore stabilito al di fuori del SEE ha designato un rappresentante esclusivo, questo rappresentante esclusivo si assume le responsabilità derivanti dall'importazione della sostanza nel territorio del SEE. È pertanto considerato un utilizzatore a valle anche chi acquista direttamente dal fornitore non stabilito nel SEE e non dal rappresentante esclusivo. Si raccomanda di chiedere al proprio fornitore non stabilito nel SEE se ha designato un rappresentante esclusivo e di richiedere al rappresentante esclusivo una conferma scritta in merito al fatto che le sostanze che importate sono conformi alle disposizioni del REACH.

segue

continua

Ruolo	Informazioni supplementari, esempi
Importatori di sostanze	
<p>Attori che importano sostanze, in quanto tali o in quanto componenti di miscele, che sono state originariamente prodotte nell'UE.</p> <p>Ai sensi del Regolamento REACH, è considerato un utilizzatore a valle l'attore che possa dimostrare di avere registrato la sostanza nell'UE o di averla fatta registrare da un attore della stessa catena di approvvigionamento.</p>	<p>A tal fine occorre disporre della documentazione necessaria per dimostrare che la sostanza è identica a quella registrata nell'UE da un attore a monte della stessa catena di approvvigionamento. Questo può essere fatto risalendo la catena di approvvigionamento e documentandolo nonché identificando il dichiarante originale della sostanza. Tale procedimento può essere applicato internamente, per esempio nel caso di società transnazionali che hanno suddiviso la propria produzione in paesi differenti, ma anche ad attori che non appartengono alla stessa società. Inoltre, allo scopo di evitare di dovere registrare la sostanza reimportata, è necessario avere a disposizione, per esempio ricevendola dal dichiarante, una scheda di dati di sicurezza per sostanze/miscele pericolose, o informazioni simili. Per esempio, una sostanza contenuta in una miscela che era stata inizialmente fabbricata nel SEE, per poi essere esportata (es. per essere formulata nella miscela) ed essere reintrodotta nel territorio del SEE.</p>
Rivenditore al dettaglio*	
<p>Attore che si limita a immagazzinare e a immettere sul mercato sostanze, miscele o articoli vendendoli a consumatori finali e/o a utilizzatori professionisti attraverso esercizi commerciali.</p> <p>Non siete utilizzatori a valle, ma siete soggetti a determinati obblighi ai sensi del Regolamento REACH.</p>	<p>I rivenditori al dettaglio sono una sottocategoria di distributori.</p> <p>Se si avvia un'attività con la sostanza che rientra nella definizione di "uso" ai sensi del Regolamento REACH (si noti, a questo proposito, che il riempimento o la miscelazione di vernici in deposito sono considerati "usi" ai sensi del regolamento), si rientra automaticamente nella definizione di utilizzatore a valle.</p>

* Gli obblighi del rivenditore al dettaglio verranno illustrati nel paragrafo successivo (Figure professionali e obblighi secondo il Regolamento (CE) 1272/2008).

Inoltre, l'ECHA ha creato un *tool* interattivo, il *Navigator*, al fine di fornire a tutti i soggetti potenzialmente coinvolti dal Regolamento REACH, un primo orientamento sui propri obblighi.

Tale strumento informatico, è utile a:

- chiarire il ruolo svolto nella catena di approvvigionamento;
- individuare gli obblighi incombenti in relazione alle singole sostanze;
- reperire specifici documenti d'orientamento, manuali, normative e link ad altre fonti di informazioni che possono rivelarsi utili per adempiere agli obblighi previsti.

Attraverso una serie di domande l'utente viene guidato passo-passo nel definire quali siano gli obblighi cui è sottoposto in virtù dei Regolamenti REACH e CLP.

Il *Navigator* fornisce anche collegamenti a documenti utili per l'adempimento di tali obblighi, esplicitati in Tabella 2.

Tabella 2. Sintesi degli obblighi degli utilizzatori a valle secondo quanto riportato nella guida ECHA “Orientamenti per gli utilizzatori a valle” (versione 2.1 ottobre 2014)

Obblighi	Azioni
Obblighi relativi alla comunicazione nella catena di approvvigionamento	Identificare i ruoli previsti dal Regolamento REACH.
	Rendere noti gli usi ai dichiaranti (azione volontaria).
	Identificare e applicare misure appropriate per controllare i rischi comunicati nella SDS o altre informazioni trasmesse.
	Controllare se l'uso proprio è contemplato nello scenario d'esposizione del fornitore e, in caso contrario, intraprendere altre azioni.
Ulteriori obblighi incombenti esclusivamente ai responsabili della formulazione e ai riempitori	Trasmettere al fornitore informazioni che potrebbero mettere in dubbio l'adeguatezza delle misure di gestione dei rischi contenute in uno scenario d'esposizione ricevuto.
	Trasmettere ai fornitori eventuali nuove informazioni sulla pericolosità di una sostanza, compresa la classificazione e l'etichettatura.
Obblighi relativi alle sostanze soggette ad autorizzazione	Fornire informazioni ai clienti, compresi i rivenditori al dettaglio/consumatori, per consentire un uso sicuro delle sostanze o miscele. In conformità del titolo IV del regolamento. Il fornitore o l'utilizzatore a valle deve fare domanda di autorizzazione per il proprio uso se vuole continuare a utilizzare la sostanza elencata nell'allegato XIV dopo la data di scadenza. Per le sostanze soggette ad autorizzazione occorre attenersi alle condizioni dell'autorizzazione previste per il proprio uso e (se il fornitore ha presentato domanda di autorizzazione) notificare l'uso della sostanza autorizzata all'ECHA.
Obblighi relativi alle sostanze soggette a restrizioni	Verificare la conformità con eventuali restrizioni applicate alla sostanza.
Ulteriori obblighi incombenti esclusivamente ai produttori di articoli	Fornire ai destinatari degli articoli le informazioni necessarie per consentire la sicurezza d'uso degli articoli prodotti o forniti contenenti sostanze estremamente preoccupanti in concentrazioni superiori allo 0,1% in peso/peso; se del caso fornire tali informazioni anche ai consumatori (art. 33 del REACH).
Obblighi supplementari per il reimportatore	Documentare che le sostanze sono identiche a quelle registrate nel SEE da un attore della stessa catena di approvvigionamento. Munirsi della documentazione di cui all'art. 31 (scheda di dati di sicurezza e scenario d'esposizione, se del caso) o all'art. 32 del REACH.

Figure professionali e obblighi secondo il Regolamento (CE) 1272/2008

Gli obblighi che gravano sui fornitori di sostanze o miscele a norma del Regolamento (CE) 1272/2008 (noto come CLP: *Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*) dipendono in gran parte dal loro ruolo rispetto a una sostanza o miscela lungo la catena d'approvvigionamento.

Le figure che devono rispettare gli obblighi del Regolamento CLP sono le seguenti:

- *Fabbricante*
Persona fisica o giuridica stabilita nell'UE che produce o estrae una sostanza allo stato naturale all'interno dell'UE.
- *Importatore*
Persona fisica o giuridica stabilita nell'UE responsabile dell'introduzione fisica della sostanza tal quale o in miscela nel territorio doganale dell'UE.

– *Utilizzatore a valle (compresi formulatore/reimportatore)*

Persona fisica o giuridica stabilita nell'UE, diversa dal fabbricante o dall'importatore, che utilizza una sostanza, in quanto tale o in quanto componente di una miscela, nell'esercizio delle sue attività industriali o professionali.

Le sostanze e le miscele devono essere classificate, etichettate e imballate conformemente al Regolamento CLP prima di essere immesse sul mercato:

- La classificazione deve essere conforme al titolo II.
- L'etichettatura deve essere conforme al titolo III.
- L'imballaggio deve essere conforme al titolo IV.

Il fabbricante o l'importatore che immette una sostanza sul mercato deve notificare gli elementi di classificazione e di etichettatura affinché siano inclusi nell'inventario delle classificazioni e delle etichettature istituito presso l'Agenzia conformemente al titolo V art. 40 del Regolamento CLP.

Il formulatore di miscele non è tenuto alla notifica qualora si rifornisca da fabbricante europeo (che ha già effettuato la notifica o la registrazione REACH); viceversa, qualora si rifornisca da fabbricante extraeuropeo, diventa un importatore e ha obbligo di notifica.

L'importatore di miscele ha l'obbligo di notifica delle sostanze in esse contenute.

Il Regolamento CLP impone a tutti i fornitori di una catena di approvvigionamento l'obbligo generale di cooperare per soddisfare i requisiti in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio.

È fatto obbligo di compiere ogni ragionevole sforzo per venire a conoscenza di nuovi dati scientifici o tecnici che possono interessare la classificazione delle sostanze o miscele che si immettono sul mercato. Se si viene a conoscenza di dati che si ritengono adeguati e attendibili, si deve procedere senza indebito ritardo a una nuova valutazione della classificazione pertinente (art. 15). Come conseguenza l'etichetta deve essere aggiornata, senza indebito ritardo (art. 30).

Si tenga presente che gli obblighi di classificazione, etichettatura e imballaggio previsti dal CLP sono legati in generale alla fornitura di sostanze o miscele. Tuttavia, a prescindere dalla fornitura, anche la classificazione è pertinente per la corretta preparazione di una registrazione o di una notifica ai fini del Regolamento REACH.

Obblighi del rivenditore al dettaglio in ambito dei Regolamenti REACH e CLP

Un rivenditore al dettaglio è un attore che si limita a immagazzinare e a immettere sul mercato sostanze, miscele o articoli vendendoli a consumatori finali e/o a utilizzatori professionisti attraverso esercizi commerciali.

I rivenditori al dettaglio, in ambito del Regolamento REACH, sono una sottocategoria di distributori.

Un distributore, a norma del Regolamento REACH, è:

“ogni persona fisica o giuridica stabilita nella Comunità, compreso il rivenditore al dettaglio, che si limita ad immagazzinare e a immettere sul mercato una sostanza, in quanto tale o in quanto componente di una miscela, ai fini della sua vendita a terzi” (art. 3, paragrafo 14).

Tali attori non sono considerati utilizzatori a valle a norma del Regolamento REACH.

Nel caso in cui lo stesso attore rivesta altri ruoli oltre a quello di distributore/rivenditore al dettaglio, è importante verificare attentamente il proprio ruolo.

Se si avvia con la sostanza un'attività che rientra nella definizione di "uso" ai sensi del Regolamento REACH (art. 3 par. 24 - "uso: ogni operazione di trasformazione, formulazione, consumo, immagazzinamento, conservazione, trattamento, riempimento di contenitori, trasferimento da un contenitore ad un altro, miscelazione, produzione di un articolo o ogni altra utilizzazione"), si diventa utilizzatore a valle e verranno applicati gli obblighi previsti per tali attori (vedi paragrafo formulatori).

Quindi, se il rivenditore al dettaglio di liquidi di ricarica per *e-cig* miscela le sostanze contenute in una ricarica con sostanze contenute in altri liquidi di ricarica per produrre una miscela diversa da quella di partenza, diventa un formulatore e quindi un utilizzatore a valle.

Il Regolamento CLP (art. 49) obbliga il fornitore a raccogliere e tenere a disposizione tutte le informazioni richieste ai fini della classificazione e dell'etichettatura per un periodo di almeno dieci anni a decorrere dalla data in cui si è effettuata l'ultima fornitura della sostanza o della miscela. Tali informazioni devono essere conservate unitamente alle informazioni di cui all'art. 36 del Regolamento REACH.

Qualora si riprenda la classificazione di una sostanza o miscela derivata da un altro attore a monte nella catena d'approvvigionamento, si deve assicurare la disponibilità di tutte le informazioni richieste ai fini della classificazione e dell'etichettatura (es. la scheda di dati di sicurezza) per un periodo di almeno dieci anni a decorrere dalla data in cui si è effettuata l'ultima fornitura della sostanza o della miscela.

Fornitura e redazione delle SDS per gli utilizzatori professionali

I liquidi contenuti nella ricarica delle sigarette elettroniche sono miscele di sostanze chimiche pertanto ad essi si applicano le disposizioni dei Regolamenti CLP e REACH inclusa la redazione e fornitura della SDS.

Il Regolamento REACH riconosce il ruolo centrale della SDS e, più in generale, della comunicazione lungo la catena di approvvigionamento dedicandole un titolo specifico (Titolo IV – *Informazioni all'interno della catena di approvvigionamento*). Produttori, importatori e utilizzatori a valle (*Downstream User*, DU) devono comunicare le informazioni sulle proprietà delle sostanze e sul loro utilizzo al fine di assicurare la sicurezza del loro uso. Strumento principale per il trasferimento dell'informazione da produttori e importatori a DU e distributori è la SDS che, in generale, è predisposta da produttori e importatori per sostanze e miscele pericolose. La redazione della SDS è a cura del fornitore (fabbricante o importatore) del prodotto che deve trasmetterla al destinatario (distributore, ad esempio rivenditore al dettaglio) qualora il prodotto risponda a determinati requisiti (Marcello & Costamagna, 2015).

La SDS è uno strumento destinato agli utilizzatori all'interno dei luoghi di lavoro e nel quadro normativo dell'UE il destinatario principale del documento è il datore di lavoro che, come previsto dagli artt. 36 e 227 del DL.vo 81/2008, è tenuto a fornire specifica informazione e formazione ai lavoratori. Inoltre in accordo con l'art. 223, comma 4 del DL.vo 81/2008, il responsabile dell'immissione sul mercato di agenti chimici pericolosi (fornitore) è tenuto a fornire al datore di lavoro acquirente tutte le ulteriori informazioni necessarie per la completa valutazione del rischio. A tale scopo la SDS dovrà recare informazioni utili a consentire al datore di lavoro di predisporre un'adeguata protezione dei lavoratori e dell'ambiente evitando il rischio di contatto pericoloso o dispersione del prodotto durante la lavorazione e il trasporto sia delle ricariche che delle sostanze che le compongono.

I riferimenti normativi per la redazione e fornitura della SDS sono l'art. 31, incluso nel Titolo IV del REACH, e l'Allegato II del REACH, recentemente aggiornato dal Regolamento 2015/830 (Europa, 2015). Inoltre l'interpretazione e l'applicazione dei regolamenti emanati nel contesto dei Regolamenti REACH e CLP, e più specificatamente attinenti alla SDS, è supportata da documenti di orientamento predisposti dall'ECHA e disponibili ad accesso libero sul sito dell'agenzia.

Questo contributo si focalizza sugli obblighi di redazione e fornitura della SDS che si applicano sia alle singole sostanze usate per i liquidi delle ricariche (es. nicotina, glicole propilenico, glicerolo, additivi, aromi usati per conferire sapore allo "svapo") sia ai liquidi stessi che a loro volta possono contenere nicotina o esserne privi. Questi liquidi possono essere messi a disposizione di formulatori, distributori o rivenditori in ricariche singole o anche forniti in bulk o all'ingrosso.

Documenti di orientamento

L'interpretazione e l'applicazione dei regolamenti in ambito REACH e CLP sono supportate da documenti di orientamento predisposti da ECHA, e disponibili ad accesso libero sul sito dell'Agenzia. Questi documenti, prodotti dall'Agenzia, sono sviluppati con la partecipazione delle parti interessate (CARACAL¹, Forum degli Stati Membri, industria, associazioni e aziende settoriali dell'industria chimica, Organizzazioni Non Governative-ONG). Va tuttavia sottolineato che essi forniscono orientamenti e chiarimenti, dettagliando obblighi previsti dal REACH e illustrando relative modalità di adempimento con la finalità di agevolare l'applicazione delle norme descrivendo buone prassi su come adempiere agli obblighi prescritti ma, come il termine "orientamenti" lascia intuire, non hanno alcun valore legale. Per quasi tutte le guide sono disponibili traduzioni nelle lingue dell'Unione europea incluso l'italiano.

Per quanto attiene alla redazione e fornitura delle SDS risultano di particolare interesse i documenti di orientamento di seguito elencati:

- *Orientamenti sulla compilazione delle schede di dati di sicurezza* (ECHA, 2015)
Questa linea guida analizza e chiarisce molti punti critici descrivendo buone prassi per adempiere agli obblighi dell'art. 31. Il documento è rivolto sia a quanti devono redigere una SDS che ai destinatari della stessa (questa linea guida viene di seguito identificata con l'acronimo LG_SDS);
- *Guide on safety data sheets and exposure scenarios* (ECHA, 2016)
Documento interattivo finalizzato a fornire informazioni sulle SDS e sugli scenari d'esposizione. Il documento include esempi di SDS e di scenari di esposizione, descrizioni su quali informazioni sono contenute in ogni sezione della SDS e degli scenari di esposizione e fornisce altri strumenti che aiutano l'utente a verificare se gli usi e le condizioni d'uso sono coperti dagli scenari delineati dal fornitore e a confrontare l'uso della sostanza con le condizioni descritte nello scenario (disponibile solo in lingua inglese);
- *Orientamenti per gli utilizzatori a valle* (ECHA, 2014)
Descrive i ruoli e gli obblighi degli utilizzatori a valle indirizzandoli su come affrontare il Regolamento REACH in relazione al proprio ruolo. I soggetti interessati alla guida sono i distributori, i formulatori di miscele e, in generale, tutti gli utilizzatori a valle;

¹ Il CARACAL (Competent Authorities for REACH and CLP) è un Gruppo di lavoro formato dalle autorità nazionali competenti per i Regolamenti REACH e CLP che assiste la Commissione europea per l'espletamento dei compiti previsti dal Regolamento REACH.

- *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.3: information gathering* (ECHA, 2011)
Il documento include suggerimenti su fonti di informazione, sia ad accesso libero che a pagamento, utili anche per la redazioni di SDS (disponibile solo in lingua inglese);
- *Lista di controllo delle schede di dati di sicurezza (SDS)*
La lista (checklist) messa a punto da ECHA (disponibile all'indirizzo <https://echa.europa.eu/it/regulations/reach/safety-data-sheets/checklist>) è finalizzata a supportare l'esame del corpo principale della SDS al fine di verificare che il documento sia compilato conformemente ai requisiti del Regolamento REACH.

Fornitura della SDS

La redazione e la trasmissione della SDS, sia delle singole sostanze che dei liquidi di ricarica, sono regolamentate dall'art. 31 del Regolamento REACH mentre il contenuto della SDS è descritto nell'Allegato II del REACH aggiornato, a partire dal 1° giugno 2015, dal Regolamento 2015/830.

I requisiti per la fornitura della SDS sono contenuti nei paragrafi 1 e 3 dell'art. 31.

In particolare il par. 1 dell'art. 31 stabilisce l'obbligo di trasmettere al destinatario del prodotto (sostanza o miscela), senza richiesta preventiva ed entro la data della prima consegna del prodotto, una SDS redatta conformemente all'Allegato II del Regolamento (UE) 2015/830², quando:

- a) il prodotto (sostanza o miscela) risponde ai criteri di classificazione come pericoloso ai sensi del CLP
- b) la sostanza è persistente, bioaccumulabile e tossica (PBT) o molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB) in base ai criteri dell'Allegato XIII del REACH o
- c) la sostanza è inclusa nella Lista delle sostanze candidate (*candidate list*), disponibile sul sito dell'ECHA, per ragioni diverse da quelle di cui alle lettere a) e b).

Il par. 3 dell'art. 31 stabilisce inoltre l'obbligo di fornire una SDS, in questo caso esclusivamente su richiesta del destinatario utilizzatore professionale, se una miscela non risponde ai criteri di classificazione come pericolosa ai sensi del Regolamento CLP, ma contiene:

- a) in una concentrazione individuale pari o superiore all'1% in peso per miscele non gassose e allo 0,2% in volume per le miscele gassose, almeno una sostanza che presenta pericoli per l'uomo o l'ambiente; oppure
- b) in una concentrazione individuale pari o superiore allo 0,1% in peso per le miscele non gassose, almeno una sostanza che è cancerogena di categoria 2 o tossica per la riproduzione di categoria 1A, 1B e 2, sensibilizzante della pelle di categoria 1, sensibilizzante delle vie respiratorie di categoria 1 oppure ha effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento, è persistente, bioaccumulabile e tossica (PBT) in base ai criteri di cui all'allegato XIII o molto persistente e molto bioaccumulabile (vPvB) in base ai criteri di cui all'allegato XIII o che è stata inclusa nell'elenco stabilito a norma dell'art. 59, par. 1, per ragioni diverse da quelle di cui alla lettera a),
- c) una sostanza per la quale la normativa comunitaria fissa un valore limite di esposizione sul luogo di lavoro.

² Il Regolamento (UE) 2015/830 sostituisce a partire dal 1 giugno 2015 il Regolamento (UE) 453/2010. Tuttavia, l'art. 2 stabilisce che per prodotti che non richiedono/necessitano aggiornamento della SDS, la SDS nel vecchio formato possa continuare a essere usata.

Con riferimento al punto c) del par. 3 dell'art. 31 considerato che per la nicotina esiste un valore limite di esposizione comunitario negli ambienti di lavoro³, nel caso dei liquidi di ricarica contenenti nicotina, l'obbligo di fornitura di SDS su richiesta dettato dall'art. 31.3 si applica a prescindere dalla concentrazione di nicotina nella miscela. Quanto precede implica un obbligo di redazione di SDS su richiesta anche qualora la nicotina sia presente nei liquidi di ricarica in concentrazione inferiore allo 0,25% che rappresenta la minima concentrazione che determina la classificazione della miscela come pericolosa ai sensi del Regolamento CLP (vedi capitolo "Liquidi di ricarica per sigaretta elettronica: Valutazione dei pericoli e classificazione di pericolo" di questo volume).

Inoltre, con il Regolamento (UE) 286/2011 (2° ATP del CLP), per miscele contenenti sensibilizzanti per la pelle di categoria 1A e sensibilizzanti per le vie respiratorie di categoria 1A, l'obbligo di fornitura di SDS su richiesta decorre a partire dallo 0,01%. Questa modifica assume notevole importanza soprattutto in relazione alla eventuale presenza nelle miscele di sostanze potenzialmente dotate di proprietà allergizzanti quali ad esempio alcuni aromi o alcuni conservanti. È noto infatti che, per andare incontro alle esigenze degli utenti, i liquidi di ricarica vengono aromatizzati con una molteplicità di aromi sia naturali che artificiali il cui uso è regolamentato nel campo degli additivi alimentari e in alcuni casi in quello cosmetico ma i cui effetti per vie di esposizione diverse da quella orale non sono sempre noti. Inoltre, occorre considerare che alcuni componenti di aromi sono presenti nell'inventario ECHA delle classificazioni ed etichettature autoclassificati come sensibilizzanti cutanei (European Commission, 2016).

Poiché come sopra esposto la SDS è destinata a un ambito professionale, i consumatori non accedono a questo documento in quanto a loro sono destinati altri documenti specifici quali l'etichetta redatta a norma del Regolamento CLP e *foglietti illustrativi per i consumatori* che dovrebbero recare adeguate istruzioni per l'uso e la conservazione (LG_SDS cap. 2.1). Tuttavia, il par. 4 dell'art. 31 precisa che quando i liquidi di ricarica sono resi disponibili anche al pubblico generale, qualora vi sia una richiesta specifica da parte di un utilizzatore a valle (es. un formulatore) o un distributore (es. rivenditori al dettaglio), occorre fornire loro una SDS. In particolare può risultare molto utile per questi attori disporre di una SDS in quanto questo documento può fornire informazioni di rilievo sia su come manipolare il prodotto nel corso ad esempio di operazioni di miscelazione, che su come immagazzinarlo o come intervenire in caso di incidente (es. nel caso di rotture di contenitori o sversamento accidentale di soluzioni di nicotina ad es. in rivendite al dettaglio e negozi specializzati).

Quando non è richiesta una SDS (perché il prodotto non si classifica pericoloso e non soddisfa i requisiti dell'art. 31.3) il fornitore del prodotto (sostanza o miscela), è comunque tenuto a trasmettere, ai sensi dell'art. 32, se pertinenti, gratuitamente ed entro la data della prima consegna, informazioni relative alla eventuale presenza nel prodotto di sostanze registrate, fornendone il numero di registrazione, di sostanze soggette ad *Autorizzazione* o a *Restrizione*, nonché ogni altro dato disponibile per consentire l'identificazione e l'adozione di misure appropriate di gestione dei rischi. Queste informazioni, redatte sotto forma di *Scheda informativa*, per la quale il REACH non prescrive alcun formato né obbligo di lingua, devono essere aggiornate tempestivamente quando si rendono disponibili nuove informazioni e l'aggiornamento deve essere fornito su carta o in forma elettronica a tutti i destinatari ai quali è stata fornita la sostanza o la miscela nel corso dei 12 mesi precedenti. Le informazioni prescritte dall'art. 32 sono frequentemente predisposte utilizzando il formato di una SDS. In questi casi la LG_SDS dell'ECHA, raccomanda di specificare, "per comodità dei destinatari e delle autorità responsabili dell'attuazione, che il documento esula dall'ambito di applicazione dell'articolo 31

³ La Direttiva 2006/15/CE della Commissione ha stabilito per la nicotina un valore limite indicativo dell'esposizione professionale di 0,5 mg/m³ (Europa, 2006)

del REACH” (cap. 2.6) e che anzi sarebbe utile indicare che l’informazione è conforme all’art. 32 (par. 2.21). Inoltre, sarebbe opportuno che questa indicazione fosse portata all’attenzione del lettore sulla prima pagina della *Scheda informativa*.

Infine i fornitori, sempre più frequentemente, sulla base sia di politiche commerciali che di specifiche richieste dei loro clienti, predispongono SDS anche per prodotti che non rispondono ai requisiti degli artt. 31 o 32 del REACH. Anche in questi casi è opportuno indicare chiaramente la natura volontaria del documento e specificare che per il prodotto non vi è alcun obbligo legale di fornire una SDS al fine di evitare confusione sia nei destinatari che nelle autorità responsabili dell’attuazione del Regolamento REACH (LG_SDS cap. 2.6 e cap. 2.21). Questa indicazione dovrebbe essere portata all’attenzione del lettore sulla prima pagina della SDS.

Redazione delle SDS

Requisiti che contraddistinguono la qualità di una SDS

La parte A dell’Allegato II del Regolamento 2015/830 (Europa, 2015) include una sezione (da 01 a 07) che reca prescrizioni di carattere generale da cui si evince che SDS di qualità devono rispondere a requisiti di completezza, correttezza, coerenza e comprensibilità.

– *Completezza e correttezza*

Riguardo alla completezza una osservazione preliminare del Regolamento 2015/830 è che tutte le pagine, inclusi eventuali allegati, devono essere numerate, il numero totale di pagine deve essere indicato (es. “*pag 1 di 18*”) e la SDS dovrebbe includere avvertimenti appropriati (es. “continua alla prossima pagina” o “fine della scheda di dati di sicurezza”) (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.3.2 e LG_SDS cap. 2.7, 2.12).

La correttezza formale della SDS implica il rispetto della sequenza delle 16 sezioni obbligatorie che compongono una SDS (richiamate nell’art. 31(6) e nell’Allegato II). Come indicato nella Parte B dell’Allegato II del Regolamento 830 e ribadito dalla LG_SDS (cap. 2.6), la SDS deve obbligatoriamente includere tutti i sottotitoli: “La scheda di dati di sicurezza deve comprendere i seguenti 16 titoli, in conformità dell’articolo 31, paragrafo 6, oltre ai sottotitoli elencati eccetto la sezione 3, in cui vanno incluse solo la sottosezione 3.1 o 3.2, a seconda del caso...”.

Inoltre, la SDS deve essere datata (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.2.5) e la data di compilazione deve comparire sulla prima pagina. La completezza formale deve essere accompagnata da una completezza sostanziale.

Nelle SDS conformi al REACH, l’assenza di dato va giustificata nella sottosezione pertinente e va indicato chiaramente se i dati richiesti sono “non disponibili” o “non applicabili” (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.4). La LG_SDS ribadisce che non deve essere avviata alcuna sperimentazione su animali esclusivamente allo scopo di “compilare campi vuoti” in una SDS (LG_SDS cap. 2.27).

– *Coerenza*

La coerenza è ripetutamente richiamata sia nell’Allegato II del REACH che nella LG_SDS.

Se il fornitore deve predisporre un CSR, la SDS deve essere coerente con il CSR (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.1.2).

La coerenza interna implica che i dati delle diverse sezioni della SDS devono essere coerenti tra loro e soprattutto rispetto alla classificazione riportata nella sottosezione 2.1.

La coerenza interna di una SDS può essere verificata preliminarmente tramite liste di controllo (*checklist*).

I consigli di prudenza che compaiono nella sez. 2.2 devono essere gli stessi che appaiono sull'etichetta del prodotto (LG_SDS cap. 3.2).

La SDS deve rispettare le prescrizioni della Direttiva 98/24/CE riguardante la protezione dagli agenti chimici.

– *Comprensibilità*

Le informazioni all'interno della SDS devono essere redatte in modo chiaro e conciso (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.2.3).

Non vi è alcuna necessità di duplicare i contenuti delle sezioni e occorre evitare le ripetizioni (es. per quanto riguarda la stabilità e la reattività, tra i dati delle sezioni 9, 7.2 e 10) (LG_SDS cap. 3.10).

Il linguaggio utilizzato nella SDS deve essere semplice, chiaro e preciso, eventuali acronimi e abbreviazioni vanno decodificate, vanno evitate espressioni gergali, affermazioni ambigue e ingannevoli o indicazioni secondo cui la sostanza o la miscela non sono pericolose (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.2.4.). Non devono inoltre essere presenti affermazioni quali “può essere pericolosa” o “è innocua” o indicazioni che contraddicono la classificazione del prodotto sono proibite (REACH, Allegato II, Parte A, sezione 0.2.4).

Contenuti della SDS

La SDS è articolata nelle 16 sezioni definite nel par. 6 dell'art. 31 e nelle 48 sottosezioni elencate nella parte B dell'Allegato II del Regolamento 2015/830. I contenuti delle sezioni e sottosezioni sono ampiamente descritti nell'Allegato II del REACH e analizzati dettagliatamente, sezione per sezione, nel capitolo 3 della linea guida ECHA.

Alcune associazioni industriali commerciali hanno predisposto linee guida specifiche sia per la classificazione dei liquidi di ricarica che per la redazione delle SDS pertinenti.

L'art. 31(5) stabilisce che la SDS sia fornita al destinatario nella lingua ufficiale dello Stato Membro nel cui mercato le sostanze o le miscele sono immesse. Anche il nome o i nomi delle sostanze rispettivamente nella sez. 1.1 e nella sez. 3.2 della SDS devono essere tradotti. Quello della lingua continua a essere un punto critico, frequentemente disatteso. Circolano infatti a livello nazionale SDS redatte completamente o parzialmente in lingua inglese. Riguardo all'art. 31.3,

L'art. 31(8) stabilisce che la SDS va trasmessa gratuitamente su carta o in forma elettronica entro la data di fornitura del prodotto (sostanza o miscela). La trasmissione può avvenire mediante lettera, via fax o elettronicamente allegandola a una e-mail. Il mittente deve avere un riscontro dell'avvenuta ricezione da parte del proprio cliente. Il Forum dell'ECHA ha stabilito che la dicitura “è fornita” va intesa come un obbligo attivo del fornitore di consegnare effettivamente la SDS (incluso ogni eventuale aggiornamento) e che renderla disponibile in maniera passiva (es. pubblicandola su un sito web all'interno del quale cercarla e scaricarla) o in maniera reattiva (su richiesta) non può essere considerato come aver assolto al proprio dovere di “fornire” (LG_SDS cap. 2.13).

Sempre in merito agli obblighi di fornitura legati all'art. 31.3, sia il Regolamento REACH che la linea guida ECHA non specificano se la SDS su richiesta debba essere pronta. Tuttavia è ragionevole che, quando il prodotto è destinato a un utilizzatore professionale e questi la richiede al momento dell'acquisto, la SDS debba essere resa disponibile in un tempo breve, il che implica che dovrebbe essere sempre pronta in modo da essere inviata senza indugio.

L'art. 31(9) prevede obbligo di revisione immediata della SDS quando:

- a) si rendono disponibili nuove informazioni che possono incidere sulle misure di gestione dei rischi o nuove informazioni sui pericoli;
- b) è stata rilasciata o rifiutata un'autorizzazione;
- c) è stata imposta una restrizione.

Le SDS non hanno data di scadenza. È raccomandabile una revisione periodica dei contenuti di una SDS, ma, come chiarito anche da ECHA, le uniche modifiche che danno luogo a obblighi legali in merito alla fornitura di versioni aggiornate a tutti i destinatari ai quali è stata consegnata la sostanza o la miscela nel corso dei dodici mesi precedenti sono quelle stabilite nell'art. 31(9) (LG_SDS cap. 2.8).

In merito al punto a) dell'art. 31(9) validi motivi di revisione/aggiornamento di una SDS sono la pubblicazione di una nuova classificazione o la revisione di una classificazione armonizzata (sez. 2.1); modifiche dei DPI, misure di controllo dell'esposizione o di controllo delle emissioni più stringenti (sez. 8.2); disponibilità di nuovi dati di rilievo relativi alla tossicità (sez. 11) o alla ecotossicità (sez. 12); variazione nella classificazione per il trasporto (sez. 14) in quanto questi dati incidono su diverse sezioni della SDS e possono implicare una revisione/aggiornamento delle sezioni 7, 8, 13 e avere conseguenze sulla sezione 15 relativa alla Regolamentazione.

La ricezione del numero di registrazione di per sé non rappresenta motivo di aggiornamento della SDS; esso deve essere comunicato dal fornitore appena disponibile ma può essere inserito nella SDS in occasione della prima revisione. Tuttavia, per gli utilizzatori a valle la comunicazione del numero di registrazione è cruciale in quanto gli obblighi derivanti dall'art. 37 del REACH⁴ decorrono dal ricevimento, da parte del proprio fornitore, di una SDS con un numero di registrazione (art. 39.1 del REACH). Pertanto, può essere raccomandabile inviare ai clienti una SDS aggiornata o immediatamente o in occasione della fornitura successiva della sostanza o di una miscela che la contiene. Analogamente, anche nei casi in cui non è richiesta la SDS, andrà inviata una scheda informativa aggiornata in quanto l'obbligo di fornire il numero di registrazione è richiamato anche dall'art. 32.

Il par. 7 dell'art. 31 impone l'obbligo, qualora un produttore sia tenuto a redigere una relazione sulla sicurezza chimica (*Chemical Safety Assessment*, CSA), di includere in un allegato alla SDS i pertinenti scenari di esposizione. Questa valutazione viene tradotta in un documento identificato (*Chemical Safety Report*, CSR), che tra le varie informazioni riguardanti la sostanza oggetto di valutazione include l'identificazione delle misure di controllo del rischio per l'uomo e l'ambiente. L'insieme di queste informazioni, che includono condizioni d'uso e misure di gestione del rischio, costituisce lo scenario di esposizione. Uno scenario di esposizione è definito come l'insieme delle condizioni in cui una sostanza in quanto tale o in quanto componente di una miscela può essere utilizzata assumendo che il rischio sia controllato. Il secondo capoverso del par. 7 dell'art. 31 specifica che:

Un utilizzatore a valle include i pertinenti scenari di esposizione e utilizza altre informazioni pertinenti desunte dalla scheda di dati di sicurezza fornitagli, per predisporre la sua scheda di dati di sicurezza per gli usi identificati.

Un distributore trasmette i pertinenti scenari di esposizione e utilizza altre informazioni pertinenti desunte dalla scheda di dati di sicurezza fornitagli, per predisporre la sua scheda di dati di sicurezza per gli usi per i quali ha trasmesso le informazioni a norma dell'articolo 37, paragrafo 2.

⁴ L'art. 37 del REACH è relativo alla Valutazione della sicurezza chimica effettuata dall'utilizzatore a valle e obbligo di individuare, applicare e raccomandare misure di riduzione dei rischi.

Alcuni punti di rilievo delle SDS

Tutte le sezioni della SDS sono importanti ma alcune risultano di particolare rilievo. La Sezione 1 assolve sia alla funzione di confermare l'identità del prodotto che a quella di fornire i dettagli relativi a chi immette il prodotto sul mercato. Di seguito una breve disamina di alcune sezioni della SDS (Marcello & Costamagna, 2015):

– *Sezione 1.1 - Identificatore di prodotto.*

L'identificatore di prodotto deve corrispondere a quello fornito sia nella registrazione che nella etichetta del prodotto. Se pertinente, deve essere presente il numero di registrazione. Tuttavia, considerato che il numero di registrazione potrebbe non essere disponibile, perché ad es. la sostanza è soggetta a regime transitorio (è stata preregistrata ma la scadenza per la registrazione è il 2018⁵) o è esentata dalla registrazione (es. è prodotta o importata in quantitativi inferiori a 1 tonn/anno o è inclusa nell'allegato IV o V) è consigliabile aggiungere nella sez. 1.1 una spiegazione del perché questo manchi al fine di evitare confusione o innescare ipotesi in merito alla motivazione di tale assenza (LG_SDS cap. 3.1). I fornitori, una volta che le loro sostanze sono state registrate, sono tenuti a indicare in questa sezione il numero di registrazione e a trasmetterlo ai loro clienti. In specifiche condizioni, la parte del numero di registrazione relativa al dichiarante singolo di una trasmissione congiunta (gli ultimi quattro numeri del numero di registrazione originale) può essere omessa da un fornitore che sia anche un distributore o un DU. Il Fornitore (distributore o DU) che si è avvalso di questa facoltà è tenuto a fornire, su richiesta dell'Autorità, le 4 cifre finali entro sette giorni dalla richiesta (Regolamento (UE) 2015/830 Allegato II sez. 1.1).

Il Regolamento (UE) 2015/830 offre la possibilità di fornire un'unica scheda di dati di sicurezza relativa a più di una sostanza o miscela se le informazioni contenute in detta scheda soddisfano le prescrizioni dell'Allegato II per ciascuna delle sostanze o miscele (Regolamento (UE) 2015/830, Allegato II Parte A, sezione 1.1). La LG_SDS conferma questa facoltà di fornire un'unica SDS per un intervallo di miscele simili pur non indicando alcuna specifica modalità operativa per predisporre una SDS con tali caratteristiche che è comunemente utilizzata ad esempio nel caso di vernici con colori differenti ma medesima classificazione ed etichettatura. Quando una singola SDS viene usata per coprire più prodotti, nella sez. 1.1 relativa all'Identificatore di prodotto vanno chiaramente indicati per ciascun prodotto gli identificatori di prodotto individuali che devono includere tutti i nomi commerciali o le designazioni. È possibile predisporre una SDS comune per più prodotti a condizione che essi abbiano tutti la stessa classificazione ed etichettatura indicate nella sez. 2 (Identificazione dei pericoli) e che i componenti elencati nella sez. 3 (Composizione/informazioni sugli ingredienti della miscela) siano gli stessi per tutti i prodotti e le percentuali relative varino solo in un intervallo limitato (queste variazioni non devono produrre una variazione nella classificazione della miscela). Inoltre nelle altre sezioni della SDS (9, 11 e 12), in accordo con il Regolamento 2015/830, in aggiunta ai dati specifici della miscela qualora disponibili, vanno indicate per ogni sostanza elencata nella sez. 3 le proprietà fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche pertinenti. Questo punto assume particolare importanza nel caso di miscele contenenti additivi (es. aromi), considerato che a parità di concentrazione di nicotina occorre valutare le proprietà tossicologiche dei singoli additivi.

⁵ Il numero di registrazione sarà assegnato al momento della registrazione.

– *Sezione 1.3 – Informazioni sul fornitore*

Il fornitore della SDS, sia esso fabbricante, importatore, rappresentante esclusivo, utilizzatore a valle o distributore, deve essere identificato indicando il suo indirizzo completo incluso il numero di telefono⁶.

I dettagli del fornitore (indirizzo completo e numero di telefono) devono obbligatoriamente essere indicati nella sez. 1.3 della SDS mentre, i dettagli relativi alla identificazione del fabbricante o formulatore non comunitario sono facoltativi (LG_SDS pag. 39).

Chi importa prodotti da Paesi extra UE deve fare propria la SDS ricevuta dal fornitore extra UE, integrandola se del caso e adeguandola al REACH, assumendo quindi la funzione di fornitore (ai sensi del Titolo IV del REACH).

Deve inoltre essere indicato l'indirizzo di posta elettronica della persona competente responsabile della SDS.

– *Sezione 1.4 – Numero telefonico di emergenza*

Il numero telefonico dell'*organismo di consulenza ufficiale* indicato nel Regolamento 2015/830 deve essere quello dei Centri antiveneni (CAV) accreditati ad accedere direttamente alla consultazione dell'Archivio Preparati Pericolosi (la cui lista è disponibile sul sito web <https://preparatipericolosi.iss.it/cav.aspx>).

L'attuale orientamento, in attesa della emanazione del Decreto sulla rete dei CAV, è quello di inserire almeno un numero telefonico dei CAV che hanno accesso all'Archivio Preparati Pericolosi (non vi è alcun limite nel numero dei CAV da inserire, è possibile inserirli anche tutti). Quanto precede è anche in linea con quanto precisato nell'art. 13 della Circolare del Ministero della Salute del 7 gennaio 2004, ancora in vigore. La guida ECHA sottolinea che "in ogni caso" affinché il numero telefonico dell'*organismo di consulenza ufficiale* possa essere indicato nella sez. 1.4 occorre una conferma dell'organismo pertinente (il CAV o i CAV) e devono essere eventualmente soddisfatte eventuali condizioni da applicare (es. fornire in precedenza una copia di tutte le SDS o altre informazioni) (LG_SDS pag. 40). Si sottolinea, come peraltro ribadito dal Ministero della Salute nel corso di convegni pubblici, che i numeri telefonici dei CAV devono essere inseriti senza alcun onere per le aziende.

– *Sezione 2.1 – Classificazione della sostanza o della miscela*

Per le sostanze la classificazione che compare nella SDS deve essere la stessa indicata nella notifica effettuata *all'Inventario C&L* (LG_SDS cap. 3.2). A partire dal 1 giugno 2015 sia per le sostanze che per le miscele la classificazione è in base al CLP. Tuttavia per le miscele già su mercato al 1° giugno 2015 può essere ancora presente la doppia classificazione (secondo il CLP e secondo la Direttiva 88/379/CE, la *Dangerous Products Directive*) sino al 1° giugno 2017 se il prodotto non necessita di essere rietichettato e reimballato a norma del Regolamento CLP.

Inoltre un altro punto chiave della sezione 2.1 è che anche qualora la sostanza sia inclusa nell'Allegato VI del Regolamento CLP, la classificazione armonizzata potrebbe essere

⁶ La definizione di fornitore rappresenta un punto cruciale. Nel REACH l'art. 31(1) definisce la persona cui è richiesto di trasmettere la SDS come "il fornitore di una sostanza o di una miscela" e l'art. 3(32) definisce "fornitore di una sostanza o di una miscela" "ogni fabbricante, importatore, utilizzatore a valle o distributore che immette sul mercato una sostanza, in quanto tale o in quanto componente di una miscela, o una miscela". Questa definizione di fornitore coincide con quella del Regolamento CLP (art. 2(26)). Pertanto, secondo la LG_SDS, la persona che immette sul mercato è quindi anche il "fornitore" della SDS (LG_SDS nota 41).

parziale e quindi richiedere di essere integrata da una autoclassificazione per eventuali endpoint non coperti dalla classificazione armonizzata.

– *Sezione 2.2 – Elementi dell’etichetta*

La doppia etichettatura non è ammessa e l’etichetta deve essere coerente con quella apposta sull’imballaggio. Gli elementi riportati in questa sottosezione devono essere gli stessi dell’etichetta apposta sulla confezione del prodotto (LG_SDS cap. 3.2). Sia per le sostanze che per le miscele l’etichetta deve essere in base al Regolamento CLP.

– *Sezione 3.2 – Composizione/informazione sugli ingredienti delle miscele*

Questa sezione, di cruciale importanza, deve elencare nel caso delle miscele tutte le sostanze pericolose che hanno contribuito a determinare la classificazione di pericolo riportata nella sez. 2.1.

Anche in questa sezione va riportata per i singoli componenti della miscela, quando disponibile, la classificazione armonizzata, integrata dalla autoclassificazione per eventuali endpoint non coperti dalla classificazione armonizzata. Nel caso di sostanze non presenti nell’Allegato VI del Regolamento CLP andrà riportata, se pertinente, l’autoclassificazione a cura di chi ha immesso su mercato la sostanza. Nelle SDS dei liquidi di ricarica, ad esempio, nel caso del glicole propilenico (N. CAS 57-55-6), componente di rilievo di molti liquidi, la classificazione è generalmente assente in questa sezione mentre la sostanza è in corso di valutazione da parte della *Risk Assessment Committee* dell’ECHA che sta discutendo una proposta di classificazione come sostanza irritante per le vie respiratorie (STOT-SE 3 – H335)⁷.

Il Regolamento (UE) 2015/830 offre ai fornitori la possibilità di:

- elencare esclusivamente le sostanze che presentano pericoli per la salute o per l’ambiente ai sensi del Regolamento CLP;
- elencare tutte le sostanze contenute nella miscela comprese quelle che non soddisfano i criteri di classificazione.

Anche nel caso delle miscele la parte del numero di registrazione secondo il REACH, relativa alle sostanze che compongono una miscela con riferimento al dichiarante singolo di una trasmissione congiunta (le ultime quattro cifre del numero di registrazione originario completo), può essere omessa nella sez. 3.2 della SDS delle miscele, in specifiche condizioni, ma in questo caso da qualunque fornitore (Regolamento (UE) 2015/830 Allegato II punto 3.2.4).

La composizione esatta del prodotto può essere mantenuta confidenziale. Infatti, il Regolamento 2015/830 offre ai fornitori la possibilità di descrivere, nella sez. 3.2 delle SDS, le concentrazioni delle sostanze nella miscela:

- a) come percentuali esatte in ordine decrescente per massa o per volume, se tecnicamente possibile; o, in alternativa,
- b) come intervalli di percentuali in ordine decrescente per massa o per volume se tecnicamente possibile.

La LG_SDS specifica che qualora si indichino gli intervalli percentuali al posto delle percentuali esatte, la classificazione che ne deriva per l’intervallo di concentrazione particolare deve essere basata sulla concentrazione più alta nell’intervallo citato (LG_SDS

⁷ STOT-SE 3 Tossicità specifica per organi bersaglio - esposizione singola Categoria di pericolo 3, H335 - Può irritare le vie respiratorie: http://echa.europa.eu/harmonised-classification-and-labelling-previous-consultations/-/substance-rev/12910/term?_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_SEARCH_CRITERIA_EC_NUMBER=200-338-0&_viewsubstances_WAR_echarevsubstanceportlet_DISS=true

pag. 55). Quanto precede significa che pur essendo consentito, al fine di preservare la confidenzialità commerciale del prodotto, indicare nella sez. 3.2 della SDS delle miscele un intervallo di concentrazioni per mascherare la reale composizione, queste concentrazioni non devono sovrapporsi ai limiti di classificazione, cioè non possono essere compatibili con classificazioni diverse tra loro.

Anche il nome chimico può essere mantenuto riservato in alcuni casi. Infatti, per le sostanze per quali il responsabile dell'immissione sul mercato, al fine di preservare la confidenzialità del suo prodotto, sia stato autorizzato ad usare un nome chimico alternativo⁸, questo nome può essere indicato anche nella sez. 3.2 della SDS. In tal caso la LG_SDS raccomanda, al fine di evitare richieste in merito da parte dei destinatari o delle autorità preposte all'attuazione, di indicare in questa sottosezione, o in alternativa nelle sezioni 15 o 16, che è stata utilizzata una denominazione chimica alternativa (LG_SDS pag. 55).

Sempre in merito alla sezione 3.2, per quanto riguarda le concentrazioni delle sostanze nella miscela va sottolineato che indipendentemente dalla modalità con cui vengono descritte le concentrazioni delle sostanze nelle miscele, come estesamente avvalorato sia dall'esperienza nazionale che dalla letteratura, solo i controlli analitici possono fornire una valutazione accurata e sicura delle miscele pericolose e va inoltre rammentato il fatto che i dati riportati in questa sottosezione devono corrispondere alla composizione reale della miscela.

Nella sezione 3.2 si ritrovano frequentemente diciture quali "Aromi approvati" o "coloranti approvati" che non possono essere riportate in quanto gli aromi usati nei liquidi sono riconosciuti come sicuri quando impiegati come agenti aromatizzanti negli alimenti (e come tali valutati da JECFA - *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* o dalla *European Food Safety Authority*) ma ciò non rappresenta una prova della loro sicurezza come additivi per il tabacco in quanto vengono inalati e non ingeriti (inoltre, in alcuni casi i prodotti di combustione di questi prodotti possono essere tossici).

– *Sezione 8.1 - Parametri di controllo*

Quando la SDS del liquido di ricarica è stata predisposta in ottemperanza dell'art. 31.3, la nicotina andrà obbligatoriamente riportata nella sezione 3.2 solo a partire dall'1% in peso per miscele non gassose. A concentrazioni inferiori malgrado non vi sia alcun obbligo, sarebbe opportuno indicare nella SDS della miscela quale sia la sostanza che rende applicabile l'obbligo di fornire una SDS su richiesta (in questo caso la nicotina) (LG_SDS sezione 2.16). Sempre nel caso di SDS su richiesta ai sensi dell'art. 31.3 per una miscela contenente nicotina, la sostanza deve essere indicata nella sez. 8.1 della SDS anche se non è stata menzionata nella sez. 3.2 (perché presente in concentrazione inferiore al limite stabilito). Infine, nella sez. 3.2 della SDS la prescrizione è quella di elencare le sostanze con OEL (*Occupational Exposure Limit*) europeo mentre per la sez. 8.1 la prescrizione è quella di elencare gli OEL nazionali. Nel caso della nicotina il valore limite di esposizione professionale nazionale riportato nell'Allegato XXXVIII del DL.vo 81/2008 è sovrapponibile a quello comunitario.⁹

– *Sezione. 11 – Informazioni tossicologiche*

In generale, le criticità maggiori riguardano sempre la qualità dei dati soprattutto per quanto attiene alle proprietà intrinseche (sezioni 9, 10 e 12 della SDS). Infatti, malgrado

⁸ Sulla base della Dir. 1999/45/CE, art. 15 (riferimento nazionale art. 14 del DL.vo 65 del 14 marzo 2002) o CLP, art. 24.

⁹ Questo perché in alcuni casi l'OEL nazionale riportato nell'Allegato XXXVIII del DL.vo 81/2008 è più basso di quello comunitario.

l'aumentata disponibilità di informazioni, sia provenienti dalle registrazioni che dalla letteratura aperta, queste sezioni rimangono sempre carenti. Ad esempio la Sezione 11, che presenta una certa flessibilità, non essendo obbligatoriamente articolata in sottosezioni, pur essendo legata alla classificazione secondo il CLP, solitamente si riduce a una mera riproposizione della classificazione riportata nelle sottosezioni 2.1 e 3.2.

La novità di rilievo introdotta dal Regolamento (UE) 2015/830 è l'obbligo di fornire nella sezione 11 delle SDS delle miscele, analogamente a quanto già avviene per le sostanze, informazioni sugli effetti avversi per la salute. Il Regolamento (UE) 2015/830 specifica che:

Le classi di pericolo pertinenti, per le quali devono essere fornite informazioni, sono: a) tossicità acuta; b) Corrosione cutanea/irritazione cutanea; c) gravi danni oculari/irritazione oculare; d) sensibilizzazione respiratoria o cutanea; e) mutagenicità delle cellule germinali; f) cancerogenicità; g) tossicità per la riproduzione; h) tossicità specifica per organi bersaglio (STOT) — esposizione singola; i) tossicità specifica per organi bersaglio (STOT) — esposizione ripetuta; j) pericolo in caso di aspirazione.

Tali pericoli devono sempre essere indicati nella scheda di dati di sicurezza.

11.1.1. Devono essere fornite informazioni per ogni classe di pericolo o differenziazione. Se si indica che la sostanza o miscela non è classificata in una determinata classe di pericolo o differenziazione, nella scheda di dati di sicurezza deve risultare chiaramente se questo è dovuto alla mancanza di dati, all'impossibilità tecnica di ottenerli, a dati inconcludenti oppure a dati concludenti ma non sufficienti per la classificazione; in quest'ultimo caso nella scheda di dati di sicurezza deve essere precisato "sulla base dei dati disponibili i criteri di classificazione non sono soddisfatti".

La LG_SDS ribadisce l'obbligo di includere nella sezione 11 informazioni sugli effetti pertinenti per la salute per tutte le classi di pericolo (sulla base del Regolamento CLP) e che tale obbligo si applica anche quando i dati disponibili non determinano una classificazione. Pertanto, in relazione a quanto precede, si sottolinea che nella sezione 11 della SDS andranno fornite informazioni non solo relative agli effetti che comportano la classificazione armonizzata ma anche relative a tutte le classi di pericolo [da a) a j)] elencate nel punto 11.1 del Regolamento 2015/830 e, inoltre, come indicato dal Regolamento (UE) 2015/830 stesso e sottolineato dalla Linea Guida ECHA, se non sono disponibili dati per determinate classi di pericolo o differenziazioni, devono essere fornite motivazioni per la loro assenza.

A titolo di esempio si fa presente che ad es. nel caso del glicole propilenico, nella sezione 11 andranno menzionate oltre alle proprietà irritanti per le vie respiratorie anche le sue proprietà irritanti e sensibilizzanti sulla cute dell'uomo, considerato che per la sostanza è disponibile in letteratura aperta una base di dati consistente (Health Council of the Netherlands, 2007).

In questa sezione andranno riportate osservazioni puntuali anche in considerazione del fatto che nei liquidi di ricarica, oltre alla nicotina, sono impiegati numerosi aromi, alcuni dei quali classificati come pericolosi per la salute a norma del Regolamento CLP che possono porre problemi legati all'esposizione cutanea (European Commission, 2016).

Alcune osservazioni conclusive

Nelle SDS di sostanze e miscele che circolano attualmente su mercato la data di emissione/revisione non deve essere antecedente al 1° dicembre 2010 data in cui è entrato obbligatoriamente in applicazione il Regolamento (UE) 2015/830 e dovrebbe essere chiaramente indicato che la SDS è conforme almeno al Regolamento (UE) 453/2010.

È importante ricordare che anche liquidi privi di nicotina possono richiedere una SDS, o una scheda informativa a norma dell'art. 32 del REACH, considerato che:

- essi possono contenere sostanze irritanti per la cute (in relazione al contenuto di glicole propilenico e aromi),
- molti aromi sono notificati all’inventario delle classificazioni e delle etichettature dell’Agenzia europea delle sostanze chimiche come sensibilizzanti cutanei ai sensi del Regolamento CLP e inoltre
- esiste una evidenza emergente che molti aromi non sono sicuri per inalazione (Barrington-Trimis *et al.*, 2014)

Infine, molti degli aromi attualmente impiegati nei liquidi non sono stati saggiati per questo uso per il quale non è nota la sicurezza e che gli utilizzatori professionali possono essere esposti tramite il contatto dermico e inalatorio e che le interazioni tra le diverse miscele o conseguenti all’aggiunta di aromatizzanti non sono note (Europa, 2016). Infine, in ambito professionale gli addetti a queste miscele sono esposti a liquidi che possono raggiungere anche concentrazioni molto elevate e risulta quindi indispensabile che la SDS fornisca misure adeguate finalizzate a controllare i rischi per la salute derivanti dall’esposizione sia in ambito industriale che in ambito commerciale.

In Tabella 3 vengono riportati alcuni articoli del REACH, sulle prescrizioni relative alla comunicazione lungo la catena di approvvigionamento.

Tabella 3. Prescrizioni relative alla comunicazione lungo la catena di approvvigionamento contenute nel Regolamento REACH

Articoli Regolamento REACH	Prescrizioni contenute negli articoli
Art. 2.6	Prodotti per i quali non è prescritta una SDS
Art. 31.1	Fornitura della SDS senza richiesta preventiva
Art. 31.2	Valutazione della sicurezza chimica
Art. 31.3	Fornitura della SDS su richiesta del destinatario utilizzatore professionale.
Art. 31.4	Lingua o lingue in cui deve essere fornita una SDS .
Art. 31.5	Contenuto della SDS
Art. 31.6	Relazione sulla sicurezza chimica (Art. 14 e 17)
Art. 31.8	Modalità e tempistiche per la fornitura
Art. 31.9	Obbligo di aggiornare la SDS
Art. 32	I fornitori di una sostanza o di una miscela devono comunicare informazioni ai destinatari anche quando non è prescritta una SDS.
Art. 34	Ogni attore della catena di approvvigionamento di una sostanza o di una miscela deve obbligatoriamente comunicare le informazioni all’attore o al distributore situato immediatamente a monte nella catena stessa
Art. 35	Obbligo per i datori di lavoro di consentire ai lavoratori e ai loro rappresentanti l’accesso alle informazioni fornite a norma degli ar. 31 e 32.
Art. 36	Obbligo di conservare le informazioni

Immissione in commercio delle miscele: buone pratiche di fabbricazione, standard di qualità e sostanze vietate

Alcuni requisiti per le buone pratiche di fabbricazione

I processi di produzione dovrebbero essere definiti, controllati e documentati al fine di garantire che i liquidi di ricarica siano conformi alle specifiche di prodotto. Al fine di garantire la completa tracciabilità dei lotti, i numeri di lotto e i dettagli dei fornitori degli ingredienti

utilizzati nel processo di produzione dovrebbero essere registrati insieme ai numeri di lotto assegnati ai prodotti finiti alla fine del processo produttivo (BSI, 2015). I processi di produzione, per quanto possibile, dovrebbero avvenire secondo i principi delle buone prassi di igiene (*Good Hygiene Practices, GHP*) (AEMSA, 2016; BSI, 2015). Dovrebbero essere prese precauzioni sia per i liquidi contenenti nicotina che per i liquidi senza nicotina al fine di garantire che qualsiasi contaminazione microbica sia ridotta al minimo durante la manipolazione e/o trasformazione degli ingredienti e durante la formulazione dei liquidi di ricarica (BSI, 2015).

Secondo tali regole di igiene, e come indicato nelle linee guida dell'*American E-liquid Manufacturing Standards Association* (AEMSA, 2016), tutte le superfici all'interno del laboratorio e nelle aree di miscelazione (pavimenti, banchi, ecc.) e comprese quelle delle attrezzature, dovrebbero essere mantenute in buone condizioni ed essere facili da pulire e, se necessario, da disinfettare. A tal fine si richiedono materiali lisci, lavabili, resistenti alla corrosione e non tossici. Le superfici dovrebbero essere pulite con agenti antibatterici almeno una volta al giorno e dopo ogni fuoriuscita di qualsiasi ingrediente di miscelazione o di eventuali contaminanti. Tutte le forniture e materiali dovrebbero essere smaltiti in modo appropriato. Dovrebbe essere garantita l'assenza di potenziali fonti di inquinamento dell'aria nello spazio dedicato alla miscelazione.

Materiali tossici e sostanze pericolose dovrebbero essere conservati in modo che non possano contaminare gli ingredienti, le attrezzature e gli utensili. Occorre operare una separazione dei materiali e sostanze tossiche per partizionamento al fine di individuare i materiali tossici e sostanze pericolose in una zona separata dai componenti del prodotto, ingredienti, attrezzature, utensili, o articoli da usare.

Tutti i materiali tossici o sostanze pericolose devono essere smaltiti in modo sicuro e conformemente alla normativa vigente. Un contenitore precedentemente utilizzato per conservare materiali tossici o sostanze pericolose non può essere utilizzato per conservare, trasportare o erogare qualsiasi altra sostanza.

Quanto sopra descritto al fine di garantire che i materiali e gli oggetti siano adeguatamente fabbricati e costantemente controllati, e siano standardizzati i processi per assicurare la conformità agli standard qualitativi adeguati all'uso cui sono destinati, senza costituire rischi per la salute umana o modificare in modo inaccettabile la composizione del liquido o provocare un deterioramento delle sue caratteristiche di composizione quali-quantitativa.

Standard di qualità e ingredienti

Per produrre i liquidi contenenti nicotina devono essere usati solo ingredienti di elevata purezza e, ad eccezione della nicotina, devono essere usati solo ingredienti che non presentino, anche se riscaldati, pericoli per la salute umana (DL.vo 6/2016). Nel corso di tutto il processo produttivo, il produttore dovrebbe utilizzare esclusivamente prodotti base accompagnati da documentazione che attesti la conformità di tali prodotti a determinate specifiche, ad esempio specifiche indicate dalla Farmacopea (certificato di analisi e/o certificato di conformità) (AEMSA, 2016).

I liquidi di ricarica dovrebbero essere periodicamente analizzati mediante analisi quantitative al fine di garantire che il contenuto di nicotina sia conforme a quanto riportato in etichetta e che eventuali contaminanti siano ridotti al minimo sia nelle fasi di formulazione che nei prodotti finiti (BSI, 2015). Analisi chimiche sui prodotti finiti devono garantire che impurezze, contaminanti e sostanze indesiderate non siano presenti nei liquidi a livelli che possano comportare un rischio per la salute.

A causa degli effetti tossici della nicotina e di assuefazione, è importante che il suo contenuto nei liquidi sia conforme a quanto riportato in etichetta (Davis *et al.*, Dang, 2014). Mentre per i farmaci è ammessa una variabilità nel contenuto in principio attivo di non oltre il 5% del valore nominale indicato in etichetta (linea guida europea “Specifications and control tests on the finished Product”) (EMA, 1991), la Direttiva 2014/40/UE non riporta alcun limite di tolleranza rispetto al contenuto di nicotina nei liquidi di ricarica.

Il limite di tolleranza indicato dalle linee-guida della AEMSA e della BSI è invece pari al $\pm 10\%$ (AEMSA, 2016; BSI, 2015).

- a) Tutti i produttori dovrebbero confermare l’accuratezza del contenuto di nicotina al momento della consegna dai fornitori (AEMSA 2016);
- b) Tutte le soluzioni di nicotina, dopo diluizione ai livelli di lavoro, dovrebbero essere titolate al fine di verificare il loro contenuto di nicotina (AEMSA 2016);
- c) Nei prodotti finiti, il contenuto di nicotina dovrebbe essere verificato utilizzando metodi di prova basati su tecniche cromatografiche (HPLC, GC) (BSI, 2015).
- d) Il contenuto di nicotina dovrebbe essere verificato utilizzando dei materiali di riferimento certificati (AEMSA 2016).

Il glicole propilenico (PG) e la glicerina vegetale/glicerolo o altri diluenti per la base dei liquidi dovrebbero soddisfare i requisiti delle monografie della Farmacopea statunitense (*United States Pharmacopeia*, USP) e Farmacopea europea (Ph.Eur) o in alternativa, delle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati Membri. Essi devono essere accompagnati da documentazione che attesti la conformità alle specifiche indicate dalla Farmacopea italiana (certificato di analisi e/o certificato di conformità).

Secondo la USP, il PG dovrebbe avere una purezza non inferiore al 99,5% e non superiore al 101%, mentre il glicerolo/glicerina non meno del 99% e non superiore al 101% (98-101% secondo la Farmacopea italiana e quella europea). Il PG e glicerolo, secondo la USP, non dovrebbero inoltre contenere più dello 0,1% di glicole dietilenico ed glicole etilenico e più di 5 ppm di metalli pesanti.

La nicotina utilizzata, come materia prima, dovrebbe presentare le caratteristiche specificate dalla Farmacopea europea o in alternativa, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati Membri ed essere accompagnata da pertinente documentazione (certificato di analisi e/o certificato di conformità). Anche nel caso in cui venga utilizzata nicotina pre-diluata, sia la nicotina che i diluenti devono presentare le caratteristiche specificate dalla Farmacopea e accompagnati da pertinente documentazione (certificato di analisi e/o certificato di conformità). Analogamente, le linee guida AEMSA fanno riferimento alle caratteristiche indicate dalla USP.

Sulla base della documentazione disponibile, si riportano gli standard di qualità della nicotina da utilizzare per i liquidi di ricarica e la sigaretta elettronica:

- a) Purezza superiore o pari al 99% (USP e Ph.Eur);
- b) Totale di tutti altri possibili contaminanti minori o pari al 1% (USP e Ph.Eur);
- c) Per quanto riguarda il contenuto di sostanze correlate, la nicotina può contenere fino allo 0,3% di ciascuna impurezza specificata (β -nicotirina, cotinina, miosmina, nicotina-N²-ossidi, nornicotina e anabasina) più lo 0,1% di impurezze non specificate per un contenuto massimo di impurezze totali di non più dello 0,8% (Ph Eur 8.0, 2014);
- d) il contenuto complessivo di metalli pesanti non dovrebbe eccedere, ove non sia possibile evitarne la presenza, 10 ppm (AEMSA 2016), anche se la USP propone un valore di 0,002% (20 ppm);
- e) solventi, se presenti non devono eccedere lo 0,06% (600 ppm) (AEMSA 2016);

Ai sensi del DL.vo 6/2016, gli ingredienti e altri componenti dei liquidi, diversi dal glicole propilenico o glicerolo, devono essere di elevata purezza. Inoltre le sostanze diverse dagli ingredienti non riportate nell’elenco de gli ingredienti presentato all’atto della notifica al

Ministero della Salute, possono essere presenti nel liquido contenente nicotina solo a livello di tracce, se tali tracce sono tecnicamente inevitabili durante la produzione.

Gli aromi (incluso il mentolo) dovrebbero essere di grado alimentare (Regolamento (CE) 1334/2008 relativo agli aromi e ad alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti destinati a essere utilizzati negli e sugli alimenti), e/o riconosciuti come GRAS (*Generally Recognized As Safe*).

Gli aromatizzanti contenenti coloranti artificiali alimentari dovrebbero essere identificati con la relativa sigla numerica.

Tutte le sostanze allergizzanti (allergeni alimentari), se usati dovrebbero essere espressamente riportati. Gli allergeni alimentari sono quelli elencati nell'Annex II del Regolamento (EU) 1169/2011.

L'acqua se presente dovrebbe essere deionizzata o distillata e presentare le caratteristiche specificate dalla Farmacopea (Ph.Eu o in alternativa, delle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati Membri). Alcol e altri additivi addizionali se presenti dovrebbero essere usati nella più pura forma commerciale e per il consumo umano, con le caratteristiche specificate dalla Farmacopea. Ad esempio l'etanolo dovrebbe essere di grado alimentare (purezza > 95%), mentre l'etanolo trattato (es. denaturato) non dovrebbe essere utilizzato in alcun caso (AFNOR, 2015).

Per quanto concerne il contenuto dei metalli pesanti nei liquidi di ricarica, le linee guida dell'*Association Française de Normalisation* (AFNOR) raccomandano i seguenti livelli: Cd < 1 ppm, Hg < 1 ppm, Sb < 5 ppm.

Prendendo in esame i valori di tossicità dei metalli come elementi si raccomanda che i valori di As e Pb siano < 1 ppm.

I liquidi inoltre non dovrebbero contenere formaldeide, acroleina e acetaldeide; queste ultime, qualora presenti come impurezze tecnicamente inevitabili, non dovrebbero comunque superare le concentrazioni di 0,35 mg/L per formaldeide, 0,081 mg/L per l'acroleina e 36 mg/L per acetaldeide.

La linea guida AFNOR 2015 prevede un limite per il contenuto di diacetile pari a 22 mg/L.

Sostanze vietate e sostanze che non dovrebbero essere presenti

Ai sensi del DL.vo 6/2016, il liquido contenente nicotina non deve contenere i seguenti additivi elencati nell'art. 8:

- a) vitamine o altri additivi che creino l'impressione che un prodotto del tabacco produca benefici per la salute o comporti minori rischi per la salute.
- b) caffeina o taurina o altri additivi e composti stimolanti che presentano una connotazione di energia e di vitalità;
- c) additivi con proprietà coloranti delle emissioni;
- d) additivi che hanno proprietà cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione sotto forma incombusta.

Ai liquidi di ricarica non devono inoltre essere addizionati medicinali, sostanze vietate (linea guida dell'AEMSA (AEMSA, 2016), glicole etilenico e glicole dietilenico (AFNOR, 2015).

Bibliografia

AEMSA. *AEMSA Standards: Creating responsible and sustainable practices and process for the safe manufacturing of "e-liquids" used in electronic cigarettes*. Version 2.3.1. American E-liquid Manufacturing Standards Association; 2016.

- AFNOR. *Electronic cigarettes and e-liquids - Part 1 : requirements and test methods for electronic cigarettes*. Saint-Denis: Association Française de Normalisation; 2015. (XP D90-300-1)
- AFNOR. *Electronic cigarettes and e-liquids - Part 2: requirements and test methods for electronic cigarettes*. Saint-Denis: Association Française de Normalisation; 2015. XP D90-300-2
- Barrington-Trimis JL, Samet JM, McConnell R, Flavorings in electronic cigarettes: an unrecognised respiratory health hazard? *JAMA* 2014;312(23):2493-4.
- BSI. *Vaping products, including electronic cigarettes, e-liquids, e-shisha and directly-related products – Manufacture, importation, testing and labelling*. London: British Standard Institution; 2015. (Guide PAS 54115:2015).
- ECHA. *Orientamenti per gli utilizzatori a valle*. Versione 2.1. Ottobre 2014. Helsinki: European Chemicals Agency; 2014. Disponibile all'indirizzo http://echa.europa.eu/documents/10162/13634/du_it.pdf.
- ECHA *Orientamenti sulla compilazione delle schede di dati di sicurezza. Versione 3.1, novembre 2015* Helsinki: European Chemicals Agency; 2015 Disponibile all'indirizzo (http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/sds_it.pdf)
- ECHA *Guide on safety data sheets and exposure scenarios* Helsinki: European Chemicals Agency; 2016 Disponibile all'indirizzo (https://echa.europa.eu/documents/10162/22786913/sds_es_guide_en.pdf/b5e90791-68a0-4ad3-8769-6b3a17e61c36).
- ECHA *Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.3: information gathering*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2015 Disponibile all'indirizzo (https://echa.europa.eu/documents/10162/13643/information_requirements_r3_en.pdf/41895234-1125-4977-b058-50a98e36fa48),
- EMA. *Specifications and control tests on the finished product*. London: European Medical Agency; 1991 (3AQ11A).
- European Commission. Annex: excipients and information for the package leaflet. In: *Volume 3B. Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use*. Brussels: European Commission; 2003. (CPMP/463/00 Rev.1). p. 5-17.
- European Commission. *Report from the Commission to the European Parliament and the Council on the potential risks to public health associated with the use of refillable electronic cigarettes COM (2016) 269 final*. Brussels: European Commission; 2016 Disponibile all'indirizzo: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2016/EN/1-2016-269-EN-F1-1.PDF>; ultima consultazione 29.9.2016.
- Europa. Direttiva 2000/63/CE della Commissione del 5 ottobre 2000 recante modifica della Direttiva 96/77/CE che stabilisce i requisiti di purezza specifici per gli additivi alimentari diversi dai coloranti e dagli edulcoranti. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L 277/1 del 30.10.2000.
- Europa. Direttiva 96/77/CE della Commissione del 2 dicembre 1996 che stabilisce i requisiti di purezza specifici per gli additivi alimentari diversi dai coloranti e dagli edulcoranti *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L 339 del 30.12.1996, p. 1.
- Europa. Direttiva 98/86/CE della Commissione dell'11 novembre 1998 recante modifica della Direttiva 96/77/CE della Commissione che stabilisce i requisiti di purezza specifici per gli additivi alimentari diversi dai coloranti e dagli edulcoranti. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L 334 del 09 Dicembre 1998 pag. 0001 – 0063.
- Europa. Regolamento (CE) 1334/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo agli aromi e ad alcuni ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti destinati a essere utilizzati negli e sugli alimenti e che modifica il regolamento (CEE) n. 1601/91 del Consiglio, I regolamenti (CE) n. 2232/96 e (CE) n. 110/2008 e la direttiva 2000/13/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L 354/34 del 31.12.2008.

- Europa. Regolamento (UE) 2015/830 della Commissione del 28 maggio 2015 recante modifica del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH). *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 132, 29 maggio 2015.
- Europa. Direttiva 2006/15/CE della Commissione del 7 febbraio 2006 che definisce un secondo elenco di valori indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE del Consiglio e che modifica le direttive 91/322/CEE e 2000/39/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 38, del 9.2.2006.
- European Pharmacopeia 8.0 Council of Europe. *Glycerol*. Strasbourg. 01/2014 pp: 2346- 2348
- European Pharmacopeia 8.0 Council of Europe. *Nicotine*. Strasbourg. 01/2014 pp: 2845-2846
- European Pharmacopeia 8.0 Council of Europe. *Propylene Glycol*. Strasbourg. 01/2014 p: 3118
- Health Council of the Netherlands. *Propylene glycol (1,2-Propanediol); Health based recommended occupational exposure limit*. The Hague, 2007; publication n.2007/02OSH.
- Italia. Decreto legislativo del 12 gennaio 2016, n. 6. Recepimento della direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale*, n. 13 del 18.01.2016.
- Italia. Decreto legislativo del 26 ottobre 1995, n. 504. Testo unico delle disposizioni legislative concernenti le imposte sulla produzione e sui consumi e relative sanzioni penali e amministrative. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale*, n. 14 del 29.11.1995.
- Marcello I, Costamagna FM. Cosa cambia nella stesura della nuova scheda di dati di sicurezza. In: Govoni C, Gargaro G., Ricci R. (Ed.). *Atti del Convegno Nazionale RISCH2015 L'applicazione dei regolamenti REACH e CLP nei luoghi di lavoro*. Bologna, 15 e 16 ottobre 2015. p. 205-223.
- United States Pharmacopeia (2014). *Nicotine*, Official Monograph, USP37/NF32 (pp.3984-3985). U.S. Pharmacopeial Convention.
- United States Pharmacopeia (2014). *Propylene glycol*, Official Monograph, USP37/NF32 (pp.4474-4475). U.S. Pharmacopeial Convention.

PRODUZIONE DI LIQUIDI DI RICARICA: NORMATIVA E OBBLIGHI PER IL DATORE DI LAVORO

Ludovica Malaguti Aliberti, Maria Alessandrelli
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Normativa per la tutela della salute e la sicurezza nei luoghi di lavoro

I punti vendita dei liquidi per sigarette elettroniche si definiscono come luoghi di lavoro ai fini dell'applicazione della normativa per la tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Per l'applicazione di tale normativa è necessario in primo luogo verificare la presenza di "lavoratori" come definiti dal DL.vo 81/2008 (Italia, 2008), infatti tale decreto all'art. 2 definisce il lavoratore:

“persona che, indipendentemente dalla tipologia contrattuale, svolge un'attività lavorativa nell'ambito dell'organizzazione di un datore di lavoro pubblico o privato, con o senza retribuzione, anche al solo fine di apprendere un mestiere, un'arte o una professione, esclusi gli addetti ai servizi domestici e familiari”.

La presenza di lavoratori come definiti sopra impone che il Datore di Lavoro ottemperi agli obblighi previsti dall'art. 17 e cioè predisponga la valutazione di tutti i rischi con la conseguente elaborazione del documento previsto all'art. 28.

Il datore di lavoro può essere sovrapponibile al formulatore nei casi in cui nei locali di vendita si effettui anche la miscelazione di liquidi; nel caso in cui invece la vendita si limiti a miscele preformulate, il datore di lavoro si sovrappone a quello di rivenditore al dettaglio ai fini dei Regolamenti (CE) 1272/2008 (noto come CLP: *Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*) e (CE) 1907/2006 (Regolamento noto come REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) (vedi capitolo sulle figure professionali).

I datori di lavoro che occupano fino a 10 dipendenti possono effettuare la valutazione dei rischi sulla base di procedure standardizzate, approvate dalla Commissione Consultiva Permanente e pubblicate con Decreto Interministeriale del 30/11/2012 .

Il datore di lavoro, nell'effettuare la valutazione di tutti i rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori presenti nella propria attività, deve tener conto delle attrezzature di lavoro, delle sostanze o delle miscele chimiche impiegate nonché la sistemazione dei luoghi di lavoro, è tenuto a determinare in via preliminare l'eventuale presenza di agenti chimici pericolosi sul luogo di lavoro ed, eventualmente, gli effetti derivanti dalla loro combinazione.

Caratteristiche dei locali

I locali adibiti alla vendita al pubblico devono rispondere a quanto previsto dall'art. 62 del DL.vo 81/2008 intendendosi per luoghi di lavoro:

“i luoghi destinati a ospitare posti di lavoro, ubicati all'interno dell'azienda o dell'unità produttiva, nonché ogni altro luogo di pertinenza dell'azienda o dell'unità produttiva accessibile al lavoratore nell'ambito del proprio lavoro”.

Tali locali devono rispondere ai requisiti previsti dalla norma in tema di: stabilità e solidità, altezza cubatura e superficie, pavimenti, muri, soffitti, finestre e lucernari, vie di circolazione, zone di pericolo, pavimenti e passaggi, vie e uscite di emergenza, porte e portoni, posti di lavoro e di passaggio e luoghi di lavoro esterni (se applicabile), microclima, illuminazione naturale e artificiale, scale (se presenti), servizi igienico assistenziali (Allegato IV DL.vo 81/2008).

Obblighi per le imprese di fabbricazione, responsabili dei luoghi di preparazione delle miscele, punti vendita di liquidi

Qualora la manipolazione delle sostanze chimiche per preparare la miscela avvenga nei medesimi locali di vendita si devono applicare i requisiti minimi per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza che derivano o possono derivare dagli effetti degli agenti chimici presenti sui luoghi di lavoro, e ciò ricade sotto il Titolo IX del DL.vo 81/2008 (sostanze pericolose). In particolare il Capo I è relativo alla protezione da agenti chimici. La definizione di agenti chimici rimanda a quella prevista dal Regolamento CLP per sostanze e miscele pericolose.

Considerando che i Regolamenti REACH e CLP che regolamentano l'immissione in commercio di sostanze e miscele pericolose, non pregiudicano l'applicazione della normativa di tutela di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro (DL.vo n. 81/2008 e s.m.i.), si sottolinea che, nel caso di un'attività che comporti la presenza di agenti chimici pericolosi, bisogna predisporre, preventivamente, la relativa valutazione dei rischi e l'attuazione delle misure e dei principi generali per la prevenzione dei rischi. In altre parole, l'attività lavorativa ha inizio dopo che si sia proceduto alla valutazione dei rischi e all'attuazione delle conseguenti misure di prevenzione.

Ai fini della valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi, il datore di lavoro deve tenere conto delle condizioni espositive più cautelative per la salute e la sicurezza dei lavoratori considerando che i requisiti minimi di valutazione sono:

1. caratteristiche di pericolosità per salute e sicurezza;
2. quantità in uso strettamente legate alla lavorazione, normalmente di uso giornaliero;
3. proprietà chimico-fisiche;
4. modalità di impiego, ad esempio uso in sistema chiuso, uso in inclusione in matrice, uso controllato e non dispersivo, uso con dispersione significativa;
5. livello, modo e durata dell'esposizione inalatoria e cutanea;
6. misure generali di prevenzione;
7. gli effetti delle misure preventive e protettive adottate o da adottare.

Per il reperimento di tutte le informazioni al fine di attuare le migliori misure di gestione del rischio, si deve fare riferimento agli scenari di esposizione allegati alla SDS, se presenti e pertinenti. In assenza di SDS il datore di lavoro dovrà mettere in atto tutte le risorse possibili per reperire le informazioni necessarie per la valutazione del rischio richiesto dal DL.vo 81/2008.

Il datore di lavoro, attraverso la valutazione dei rischi, deve anche dimostrare che, in relazione al tipo e alle quantità di un agente chimico pericoloso e alle modalità e frequenza di esposizione a tale agente presente nel luogo di lavoro, vi sia o meno un "rischio basso per la sicurezza e irrilevante per la salute" dei lavoratori.

Il datore di lavoro, a seguito della valutazione del rischio, effettuata per ogni singolo lavoratore, quando individua un "rischio superiore all'irrilevante per la salute e/o basso per la sicurezza", provvede affinché siano adottate misure specifiche di prevenzione e protezione,

misure in caso di incidenti o di emergenza, sorveglianza sanitaria cartelle sanitarie e di rischio e, quando sussista l'obbligo delle misurazioni dell'esposizione inalatoria e dei rapporti di prova, copia del relativo resoconto.

Detta valutazione dovrà essere aggiornata periodicamente e, comunque, a seguito di variazione che potrebbero averla resa superata oppure quando i risultati della sorveglianza medica ne mostrino la necessità (art. 223, comma settimo) e nei casi in cui le informazioni inerenti alle proprietà delle sostanze pericolose siano state modificate o aggiornate dalle nuove norme.

Il documento di valutazione dei rischi deve contenere quindi le informazioni relative a:

- natura, caratteristiche di pericolosità e quantitativi delle sostanze chimiche presenti;
- modalità di utilizzo, misure di prevenzione e protezione messe in atto;
- entità di esposizione, intesa come numero di lavoratori potenzialmente esposti, tipo, durata e frequenza dell'esposizione;
- effetti delle misure di sicurezza messe in atto;
- valori limite di esposizione e valori biologici dell'agente;
- risultati dei controlli sanitari e dei monitoraggi ambientali effettuati;
- eventuali misure che si ritenga mettere in atto, in base alle risultanze della valutazione dei rischi.

Questa norma si applica a tutte le attività in cui siano presenti sostanze pericolose e in particolare sono compresi:

- la produzione;
- la manipolazione;
- l'immagazzinamento;
- il trasporto o l'eliminazione;
- il trattamento dei rifiuti.

Nel caso di locali di lavoro dove si effettui la formulazione di miscele, il datore di lavoro dovrà individuare una zona delimitata e finalizzata a tale scopo, adeguatamente segnalata, munita di dispositivo di aspirazione localizzata, soggetta a manutenzione periodica e documentata; dovrà fornire ai lavoratori adeguata formazione all'uso di sostanze e dovrà fornire loro adeguati dispositivi di protezione individuale.

Dovrà valutare il rischio chimico secondo quanto previsto dal Titolo I e se necessario sottoporre il/i lavoratore/i a sorveglianza sanitaria.

Bibliografia

- Europa. Regolamento (CE) 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 353/1 del 31.12.2008
- Europa. Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il Regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE)n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 136/3 del 29.5.2007
- Italia. Decreto Legislativo n. 81 del 9 aprile 2008. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n.123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 30.04.2008 - Suppl. Ordinario n. 108

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ESPOSIZIONE E PROTEZIONE DEL CONSUMATORE

Leonello Attias (a), Domenico Spagnolo (a), Carmelo Abenavoli (a), Marco Famele (a),
Luigia Scimonelli (a), Rosa Draisci (a), Anna Cenni (b), Maria Cristina Aprea (b),
Gianluigi de Gennaro (c), Jolanda Palmisani (c)

(a) *Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Laboratorio di Sanità Pubblica area Vasta Sud Est, Azienda USL Toscana Sud Est, Siena*

(c) *Università degli Studi di Bari 'Aldo Moro', Dipartimento di biologia, Laboratorio di Sostenibilità
Ambientale, Bari*

Stima dell'esposizione e caratterizzazione dei rischi in relazione ai prodotti in commercio e alle sostanze rilevate nei liquidi campionati

Valutazione del rischio

La valutazione del rischio per la salute umana consiste nelle seguenti fasi:

- raccolta delle informazioni disponibili sulla sostanza in esame
- caratterizzazione della relazione dose-risposta e derivazione dei livelli soglia;
- elaborazione degli scenari di esposizione e stima quantitativa dell'esposizione;
- caratterizzazione del rischio.

Per quanto concerne la stima dell'esposizione a sostanze in seguito all'utilizzo di sigarette elettroniche, si considera la possibilità di un'esposizione attiva degli utilizzatori e di un'esposizione passiva degli astanti.

Stima dell'esposizione

Esposizione attiva

La stima dell'esposizione attiva viene eseguita in considerazione delle informazioni disponibili sui prodotti in commercio. Sono stati considerati gli scenari di esposizione relativi alle diverse concentrazioni di nicotina e contaminanti presenti nel liquido di ricarica e sono stati calcolati i livelli di esposizione per le diverse tipologie di utilizzatori (moderati, medi e forti per i quali si assume rispettivamente una frequenza di 5, 10 e 20 eventi al giorno), sia nel caso dell'adulto di 60 kg, sia dell'adolescente di 40 kg.

Ai fini della stima dell'esposizione vanno considerate anche le informazioni disponibili sui foglietti riportanti le istruzioni per l'uso e la conservazione del prodotto presenti nella confezione dell'art. (es. ogni ricarica può contenere fino a 1 grammo di liquido da vaporizzare che può essere utilizzato fino a un numero di 400-500 aspirazioni). Considerando il contenuto variabile della sostanza in esame nel liquido di ricarica, l'esposizione viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

$$D = \frac{Qa \cdot Fn \cdot 1000 \cdot Fr \cdot Fa \cdot naE \cdot Freq}{BW}$$

dove:

esposizione giornaliera (mg/kg/d)	D	
quant. di liq./aspirazione (g)	Qa	0,0025
frazione sostanza	Fn	frazione in peso della sostanza nel liquido
frazione respirata	Fr	0,5
frazione assorbita	Fa	specifico (es. nicotina 0,75)
aspirazioni per evento	naE	15
eventi al giorno	Freq	5, 10, 20 (fumatori moderati, medi e forti)
peso corporeo (kg)	BW	60 (adulto); 40 (adolescente)

La stima dell'esposizione effettuata mediante l'utilizzo dell'algoritmo sopra riportato è finalizzata alla derivazione di un livello di esposizione attiva per via sistemica espresso in mg/kg/d per una comparazione con i livelli di non effetto derivati (*Derived No-Effect Level*, DNEL) o livelli di effetto minimo derivati (*Derived Minimal Effect Levels*, DMEL) per le sostanze specifiche, espressi anch'essi in mg/kg/d. Tuttavia per quelle sostanze per le quali i DNEL/DMEL vengono espressi in mg/m³, l'esposizione (in mg/m³) viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

$$E_{inh} = \frac{Qa \cdot Fn \cdot 10 \cdot Dpuff}{Vpuff \cdot 10^{-6} \cdot 60 \cdot 24}$$

dove:

- E_{inh} = esposizione media giornaliera (mg/m³)
- V_{puff} = volume puff (70 cm³)
- Qa = liquido consumato per puff (0,0025 g)
- Fn = frazione di sostanza nel liquido
- D_{puff} = durata puff (2 s).

Esposizione passiva

L'esposizione passiva a sostanze rilasciate in base all'uso delle sigarette elettroniche, è direttamente associata alle emissioni degli utilizzatori che espirano una parte del vapore inalato.

La stima dell'esposizione passiva viene effettuata utilizzando il modello "constant rate" incluso nel programma ConsExpo 4.0 (RIVM report 320104004/2005):

$$C_{air} = \frac{A_o \times w_f / t_r}{qV} \times (1 - e^{-qt}) \quad \text{exposure } t < t_r$$

$$C_{air} = \frac{A_o \times w_f / t_r}{qV} \times (1 - e^{-qt_r}) \times e^{-q(t-t_r)} \quad \text{exposure } t > t_r$$

dove:

- C_{air} : concentrazione della sostanza nell'aria del locale (kg/m³)
- t_r: tempo di rilascio (s)
- A_o: quantità di prodotto usato (kg)
- w_f: frazione in peso della sostanza nel prodotto
- V: volume del locale (m³)
- q: tasso di ventilazione del locale (n. di ricambi d'aria per tempo) (L/s)

Questo modello considera sia un tempo di esposizione inferiore al tempo di rilascio ($t < tr$) sia un tempo di esposizione superiore al tempo di rilascio ($t > tr$).

Il software sviluppato dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) dell'Istituto Superiore di Sanità consente l'applicazione di questo modello al fine di calcolare il contributo contemporaneo alla esposizione passiva di un numero massimo di 5 svapatori.

Il software consente di sviluppare scenari di esposizione considerando la possibile presenza di più svapatori nello stesso ambiente *indoor*. Ad ognuno degli svapatori è possibile attribuire:

- a) concentrazione di sostanza presente nel liquido di ricarica;
- b) tempo di presenza nel locale (con dati in minuti di entrata e uscita dallo stesso);
- c) tipologia di svapatore (moderato, medio o forte).

Derivazione dei livelli soglia

Sulla base dell'identificazione dei pericoli, si definiscono, se possibile, i livelli soglia per l'esposizione al di sotto dei quali i rischi per la salute umana e l'ambiente sono considerati controllati.

Livello derivato senza effetto

Il livello derivato senza effetto (DNEL) è il livello di esposizione alla sostanza al di sotto del quale si può prevedere che non si verifichino eventi avversi. Pertanto, corrisponde alla soglia di esposizione alla sostanza oltre la quale non dovrebbero essere esposti gli esseri umani.

Il DNEL è un livello derivato di esposizione perché viene solitamente calcolato sulla base di descrittori della dose disponibili provenienti da studi animali, come le dosi prive di effetti avversi osservati (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) o le dosi di riferimento (*BenchMark dose*, BMD) (Glossario REACH 2007-2008 dell'ECHA, disponibile all'indirizzo <http://echa-term.echa.europa.eu/>).

Per la derivazione dei DNEL a partire dagli studi tossicologici e in considerazione dei fattori di incertezza specifici, si fa riferimento alle linee guida ECHA (ECHA, 2012).

Livello derivato con effetti minimi

Per alcune sostanze (es. cancerogeni genotossici), per le quali non è possibile determinare una soglia di effetto, non è possibile derivare DNEL poiché non è possibile definire alcun livello di esposizione sicuro. In tali casi, se i dati lo consentono, può essere definito un valore di riferimento, definito come livello derivato con effetti minimi (DMEL).

I valori del DMEL rappresentano i livelli d'esposizione per i quali la probabilità che l'effetto avverso identificato si verifichi in una popolazione è sufficientemente bassa da non destare preoccupazione. In considerazione di quanto riportato DL.vo del 16 gennaio 2008, n. 4 che apporta "Ulteriori disposizioni correttive e integrative del DL.vo 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale", si considera un valore di DMEL quello associabile a 1×10^{-6} come valore di rischio massimo incrementale accettabile per la singola sostanza cancerogena".

Per la derivazione dei livelli soglia, devono essere considerate le informazioni rilevanti riportate in letteratura nonché le valutazioni effettuate dai vari organismi (*European CHemicals Agency*, ECHA; *European Food Safety Authority*, EFSA; *United States Environmental Protection Agency*, USEPA; *World Health Organization*, WHO; *Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD).

Caratterizzazione del rischio per la salute umana

Attraverso l'utilizzo dei modelli di simulazione sviluppati, si è proceduto, per le diverse tipologie di svapatori, adolescenti e adulti con frequenza d'uso moderata, media e forte, alla derivazione delle concentrazioni associate ai valori di riferimento (DNEL/DMEL). Ai fini della caratterizzazione del rischio tali valori vanno confrontati con i risultati delle determinazioni analitiche.

La caratterizzazione quantitativa del rischio per la salute umana associata all'esposizione attiva viene pertanto eseguita confrontando il livello di Concentrazione reale (Creal) della sostanza in esame nei liquidi di ricarica con il valore di concentrazione nei liquidi di ricarica determinato in base ai modelli e associato a un raggiungimento del DNEL/DMEL maggiormente cautelativo (Csafe). Il confronto deve essere effettuato per scenario d'esposizione pertinente. I rischi per la salute vengono definiti controllati quando i rapporti di caratterizzazione del rischio (*Risk Characterization Ratio*, RCR) Creal/Csafe sono inferiori a 1.

Per quanto concerne la nicotina è stata calcolata una concentrazione dello 0,03% che corrisponde al potenziale raggiungimento di un valore di esposizione pari al DNEL (0,00035 mg/kg/d) per uno svapatore adulto moderato che corrisponde alla tipologia di svapatore meno conservativa.

Pertanto se nei liquidi di ricarica sono presenti concentrazioni superiori a 0,3 mg/mL di nicotina non è possibile escludere un potenziale rischio di effetti avversi anche nelle condizioni più favorevoli.

Per le sostanze determinate analiticamente sono stati considerati i valori di DNEL/DMEL ricavati dai valori di riferimento specifici riportati sul portale IRIS (*Integrated Risk Information System*) della USEPA (www.epa.gov/iris) e riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Valori di riferimento specifici riportati sul portale IRIS

Sostanza	DNEL (mg/kg/d)	DNEL (mg/m ³)	DMEL (mg/kg/d)	DMEL (mg/m ³)
Benzene	--	--	0,0000182 (CR)	0,00013 (CR)
Toluene	0,08 (RfD)	5 (RfC)	--	--
Etilbenzene	0,1 (RfD)	1 (RfC)	--	--
Xileni	0,2 (RfD)	0,1 (RfC)	--	--
Stirene	0,2 (RfD)	1 (RfC)	--	--
Benzo(a)pirene	--	--	8,55E-08 (CR)	--
Naftalene	--	0,003 (RfC)	--	--
Etilacetato	0,9 (RfD)	--	--	--
Cicloesano	--	6 (RfC)	--	--
Acetaldeide	--	0,009 (RfC)	--	--
Acroleina	--	0,00002 (RfC)	--	--
Formaldeide	0,2 (RfD)	--	--	0,00008 (CR)
Cadmio	--	--	--	0,0000006 (CR)
Arsenico*	--	--	--	0,0000002 (CR)
Cromo (VI)	--	--	--	0,00000008 (CR)
Antimonio	0,0004 (RfD)	--	--	--
Piombo**	--	0,00015	--	--
Mercurio	--	0,0003 (RfC)	--	--

* Arsenico inorganico

** Piombo da NAAQS (*National Ambient Air Quality Standards* - USEPA)

RfD = *Reference Dose*; RfC = *Reference Concentration*; CR = *Carcinogenic Risk*

Con l'ausilio dei modelli sviluppati sono state calcolate le concentrazioni percentuali (Csafe) per le quali si calcola una potenziale esposizione attiva pari al valore di riferimento (DNEL/DMEL) per lo scenario più conservativo (es. svapatore forte) (Tabella 2).

Tabella 2. Concentrazioni Csafe calcolate

Sostanza	Valore di riferimento (tabella 1)	Csafe (%)	Csafe (mg/mL)
Benzene	DMEL mg/m ³	9,3E-05	0,00093
Toluene	DNEL mg/kg/d	8,5E-01	8,5
Etilbenzene	DNEL mg/m ³	4,0E-01	4
Xileni	DNEL mg/m ³	4,0E-02	0,4
Stirene	DNEL mg/m ³	4,0E-01	4
Benzo(a)pirene	DMEL mg/kg/d	2,0E-06	0,00002
Naftalene	DNEL mg/m ³	0,00121	0,0121
Acetaldeide	DNEL mg/m ³	3,6E-03	0,036
Acroleina	DNEL mg/m ³	8,1E-06	0,000081
Formaldeide	DMEL mg/m ³	3,2E-05	0,00032
Cicloesano	DNEL mg/m ³	2,4	24
Etilacetato	DNEL mg/kg/d	11	110
Cadmio	DMEL mg/m ³	4,0E-07	0,000004
Arsenico	DMEL mg/m ³	1,4E-07	0,0000014
Cromo (VI)	DMEL mg/m ³	5,6E-08	0,00000056
Antimonio	DNEL mg/kg/d	5,0E-04	0,005
Piombo	DNEL mg/m ³	6,0E-05	0,0006
Mercurio	DNEL mg/m ³	1,0E-04	0,001

La caratterizzazione del rischio è stata effettuata mediante la comparazione delle concentrazioni percentuali nei liquidi di ricarica sottoposti ad analisi (Creal) con i valori di concentrazione (Csafe) riportati nella tabella di cui sopra.

La caratterizzazione quantitativa del rischio per la salute umana associata all'esposizione passiva viene eseguita confrontando il livello di esposizione stimato per un determinato scenario con il valore DNEL/DMEL maggiormente cautelativo. Il confronto deve essere effettuato per scenario d'esposizione pertinente. I rischi per la salute vengono definiti controllati quando i rapporti di caratterizzazione del rischio esposizione/DN(M)EL (RCR) sono inferiori a 1.

Per le sostanze per le quali non è possibile identificare una soglia di effetto i valori di esposizione vengono ponderati per il tempo di vita (70 anni) assumendo una durata complessiva dell'utilizzo della sigaretta elettronica pari a 40 anni. Il valore di esposizione calcolato con il modello viene pertanto moltiplicato per il rapporto 40/70.

Biomarcatori di esposizione a contaminanti e ingredienti dei liquidi di ricarica

Il monitoraggio biologico è uno strumento importante in medicina ambientale e occupazionale per valutare e definire i livelli interni di esposizione della popolazione generale, di gruppi di popolazione e dei singoli individui a inquinanti dispersi in ambienti di vita e di lavoro. Gli indicatori biologici misurati possono essere classificati in due grandi gruppi: indicatori di esposizione/dose e indicatori di effetto. Gli indicatori di esposizione/dose valutano l'assorbimento che segue ad una determinata esposizione alla sostanza stessa, gli indicatori di

effetto valutano le alterazioni biologiche precoci che si instaurano a carico dell'organo bersaglio del tossico, anche in assenza di alterazioni dello stato di salute. Nel proseguo di questo lavoro parleremo in particolare di indicatori di esposizione/dose.

Il concetto principale che sta alla base della determinazione di biomarker è quello di avere informazioni specifiche sull'entità dell'assorbimento di sostanze xenobiotiche con cui l'individuo viene in contatto attraverso tutte le vie di esposizione (respiratoria, digestiva e cutanea). La maggior parte degli studi disponibili è riferita alle urine e al sangue, matrici che più facilmente si possono ottenere dai partecipanti.

La facilità del campionamento, molto importante quando sono richiesti campioni multipli, così come la quantità di campione disponibile per l'analisi, rendono l'urina la matrice biologica più ampiamente usata sia per la popolazione generale che per quella professionalmente esposta. L'analisi è anche facilitata dalle più alte concentrazioni di xenobiotici rispetto al sangue quando si tratta di composti a metabolismo ed escrezione rapida. Uno dei problemi legati all'urina è la necessità di avere informazioni sul metabolismo; altro fattore significativo è la variazione del volume in relazione alle variazioni di velocità della diuresi. In considerazione del fatto che la raccolta quantitativa dell'urina in un periodo di tempo prestabilito (es. 24 ore), non sempre è possibile, per gli indicatori la cui escrezione dipende dalla diuresi, i risultati sono spesso forniti in relazione alla escrezione di creatinina o al valore di peso specifico misurato sul campione.

Tra le altre matrici biologiche di interesse sono da citare l'aria espirata soprattutto per i composti volatili e i capelli che rilevano esposizioni a medio e lungo termine e sono facilmente accessibili. La regione di prelievo del capello può creare differenze nel risultato e una possibile limitazione al loro uso è la difficoltà di distinguere tra origine endogena (deposizione attraverso il sangue) ed esogena del contaminante (deposizione da particolato atmosferico e/o da prodotti cosmetici utilizzati). Sebbene alcune procedure di pretrattamento e lavaggio siano state ottimizzate e standardizzate non è stata totalmente eliminata la possibilità di contaminazione esterna da impiego di prodotti per la cura e il trattamento dei capelli (shampoo e tinture).

La bontà dei biomarcatori è definita sulla base della relazione con la dose, della sensibilità, anche per bassi livelli di esposizione, e della specificità. I risultati della misurazione devono essere confrontati con valori di riferimento e/o valori limite, in modo da valutare compiutamente il rischio positivo.

Per molti inquinanti, esistono Valori Limite (VL) per l'esposizione inalatoria negli ambienti di lavoro strutturati all'interno di un vero e proprio quadro normativo (DL.vo 81/2008 e s.m.i.), oppure raccomandati da enti o organizzazioni che si occupano di igiene del lavoro quali il *National Institute for Occupational Safety and Health* (lista disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/method-1.html>), l'*Occupational Safety and Health Administration* (lista disponibile all'indirizzo: <http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>), l'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH, 2016), il *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (lista disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9783527695539>) e molti altri. A livello europeo, a partire dal 1995, lo *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits* (SCOEL, 2016) supporta a livello tecnico, attraverso la predisposizione di raccomandazioni scientifiche in merito alla valutazione tossicologica delle sostanze chimiche e agli effetti sulla salute dei lavoratori, le decisioni della Commissione Europea che si traducono poi in proposte regolatorie.

Nei casi di esposizione non lavorativa, come si configura l'esposizione passiva ai vapori emessi della sigaretta elettronica (*e-cig*), non è corretto fare riferimento ai limiti indicati per l'esposizione lavorativa, che possono essere utilizzati solo al fine di un grossolano confronto con le quantità di contaminanti presenti nei vapori. Più indicati i livelli di concentrazione consigliati per l'aria *indoor* (WHO, 2010), gli MRL (*Minimal Risk Level*) dell'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR, 2016) o gli RfC (*Reference Concentration for*

Inhalation exposure) dell'*Integrated Risk Information System* (IRIS, 2016) riportati per alcune sostanze con specifico riferimento alla concentrazioni in aria e desunti dai LOAEL (*Low Observed Adverse Effect Level*) o dai NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) applicando un fattore correttivo precauzionale.

Per i vapori *e-cig*, inoltre, la distinzione fra esposizione a ingredienti dichiarati e contaminanti è importante al fine del confronto con i VL o altri valori per la qualità dell'aria ambientale, creati a titolo di protezione dei lavoratori o della popolazione generale. Per quanto riguarda gli ingredienti, gli utilizzatori potranno anche porsi a livelli di esposizione comparabili o superiori ai VL per loro scelta volontaria; questo non vale per gli esposti passivamente. Per i contaminanti non si tratta comunque di una scelta volontaria né per utilizzatori né per esposti passivamente, quindi il confronto con limiti e riferimenti sarà importante.

Se per quanto riguarda gli inquinanti aerodispersi generati dai vapori *e-cig* si possono individuare alcuni riferimenti, il numero di sostanze per le quali sono stati individuati valori limite o valori di riferimento biologici risulta esiguo. Per esposizioni lavorative possono essere utilizzati gli IBE (Indici Biologici di Esposizione) ma il DL.vo 81/2008 e s.m.i. ne riporta solo uno per piombo e i suoi composti ionici. Per un esiguo numero di sostanze l'ACGIH pubblica i BEI (*Biological Exposure Index*) (ACGIH, 2016), mentre il DFG fornisce i BAT (*Biological Tolerance Values for Occupational Exposures*) (DFG, 2015). Per i cancerogeni, in base al principio che nessuna esposizione può essere "accettabile" o "tollerata", il DFG definisce gli EKA (*Exposure Equivalents for Carcinogenic Substances*) (DFG, 2015) corrispondenti a diversi livelli ambientali che generalmente non si associano ad effetti negativi sulla salute degli operatori esposti.

Nell'interpretare i risultati del monitoraggio biologico, è necessario considerare le differenze intra- e inter-individuali dei livelli degli indicatori nei tessuti, che dipendono, ad esempio, da variazioni della ventilazione polmonare, della emodinamica, della composizione corporea, della efficacia degli organi escretori o della attività dei sistemi enzimatici che influenzano il metabolismo della sostanza.

Per la popolazione generale non professionalmente esposta, sono stati pubblicati da parte di Enti o Associazioni scientifiche, i Valori di Riferimento Biologici (VRB), ossia valori misurati in gruppi di popolazione denominate di riferimento, selezionati secondo criteri predefiniti. Essi rappresentano un fondamentale strumento per interpretare i livelli di xenobiotici, come tali o come loro prodotti di trasformazione (metaboliti), nelle matrici biologiche anche in situazioni non lavorative. I VRB consentono così di esplorare le relazioni tra uomo, ambiente, alimentazione e abitudini di vita e, diversamente dall'utilizzo chimico-clinico dei parametri biochimici, un loro superamento non può essere associato con effetti tossici a meno di studi specifici eseguiti ai livelli di esposizione da cui derivano. La stima di bassi-bassissimi livelli di sostanze nelle matrici biologiche è dovuta all'evoluzione degli strumenti e dei metodi di misura. Le fonti di esposizione a xenobiotici per la popolazione generale sono estremamente variabili specialmente per alcune tipologie di sostanze. Ne consegue una elevata variabilità delle misure che può essere in parte spiegata individuando i fattori di confondimento noti e raccogliendo le informazioni relative ai singoli soggetti tramite questionari informativi prodotti ad hoc. Nonostante questa pratica eventuali outliers non sono facilmente spiegabili.

In questo contesto, la Società Italiana Valori di Riferimento ha aggiornato nel 2011 la sua lista di VRB dove sono stati riportati per circa 120 analiti l'intervallo di riferimento inteso come 5°-95° percentile della distribuzione e gli indicatori di tendenza centrale (mediana o media geometrica), oltre ai fattori di confondimento noti per le varie sostanze (SIVR, 2011). Anche i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno pubblicato e recentemente aggiornato il *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals* dove sono riportati i dati delle NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) che comprendono i VRB

della popolazione generale statunitense distinti tra fumatori e non fumatori e per età, genere e razza (CDC, 2015).

Nel caso dell'esposizione ai vapori *e-cig*, prima di intraprendere il monitoraggio biologico, sarà necessario conoscere i componenti e contaminanti dei liquidi e le sostanze che eventualmente si possono formare durante il processo di vaporizzazione. Il monitoraggio biologico potrà essere utilizzato non solo nei casi di esposizione attiva degli utilizzatori, ma anche di esposizione passiva ai vapori espirati negli ambienti dove sono presenti utilizzatori di *e-cig*. Il successo della valutazione dell'esposizione attraverso il monitoraggio biologico è legato anche alla corretta acquisizione delle informazioni utili all'interpretazione dei dati (questionario). Non ultimo per importanza l'utilizzo di metodiche analitiche validate, con incertezza dichiarata e con limiti di quantificazione più bassi possibile.

I maggiori costituenti dei liquidi *e-cig* sono acqua, glicole propilenico, glicerina, aromi in ampia gamma e nicotina quando presente. Il componente più importante dal punto di vista tossicologico, sul quale si basa spesso l'impiego di *e-cig*, è la nicotina: per i fumatori la sigaretta elettronica è un mezzo per ottenere un *intake* di questa sostanza riducendo nel contempo i pericoli associati al fumo di tabacco.

I contaminanti determinati più frequentemente nei liquidi di ricarica sono aldeidi a basso peso molecolare (acetaldeide, formaldeide), aldeidi alifatiche e aromatiche (benzaldeide, vanillina), metalli pesanti, idrocarburi aromatici volatili (toluene, xilene), Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA), nitrosammine tipiche del tabacco. La loro presenza è legata probabilmente agli aromi, ad impurezze dei componenti o al processo di vaporizzazione che avviene ad elevate temperature (Burstyn, 2014; Kim *et al.*, 2013; Laugesen, 2008a; Tierney *et al.*, 2016; Williams *et al.*, 2013). Diversi lavori riportano anche la presenza di formaldeide, acetaldeide, acroleina, idrocarburi aromatici e metalli nei vapori *e-cig* (Bekki *et al.*, 2014; Burstyn, 2014; Farsalinos *et al.*, 2014; Geiss *et al.*, 2015; Goniewicz *et al.*, 2014; Grana *et al.*, 2014; Kosmider *et al.*, 2014; Laugesen, 2008b; Uchiyama *et al.*, 2013).

Per alcune delle sostanze presenti come componenti o contaminanti nei liquidi *e-cig*, o che comunque si potrebbero sviluppare nel processo di vaporizzazione, in particolare per le aldeidi, la valutazione dell'esposizione attraverso il monitoraggio biologico risulta difficilmente praticabile, in altri casi invece risulta facilmente applicabile. Nel capitolo successivo si riportano alcuni esempi di biomarker per la valutazione dell'esposizione ai componenti dei vapori *e-cig*; gli esempi non sono ovviamente esaustivi e rimane spazio per la ricerca di qualsiasi altra sostanza che si ritenga interessante.

Metaboliti target di componenti/contaminanti e sostanze che possono potenzialmente liberarsi durante l'utilizzo di *e-cig*

Glicerina e glicole propilenico

La presenza di glicerina nei processi di anabolismo e catabolismo umani fa sì che non siano utilizzabili biomarker di esposizione. Il glicole propilenico una volta assorbito, viene eliminato per via metabolica o, inalterato, attraverso la clearance renale. La frazione che subisce il metabolismo viene trasformata prima in propionaldeide, poi in acido lattico, e infine ulteriormente in acido piruvico (CHMP, 2014). Il dosaggio del glicole propilenico nell'urina può essere realizzato con metodi gascromatografici con rivelazione selettiva di massa (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*, GC-MS) o in cromatografia liquida con rivelazione UV (*High Performance Liquid Chromatography-UltraViolet*, HPLC-UV) (Ehlers *et al.*, 2013; Kulo *et al.*, 2011; Porter *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 1983). Vista la scarsa tossicità, sono pochi i lavori disponibili sulla valutazione dell'esposizione occupazionale soprattutto in anni recenti (Laitinen

et al., 1995; Laitinen *et al.*, 1997), fanno eccezione casi legati a intossicazioni per via orale anche da ingestione di farmaci. È da aggiungere che l'utilizzo diffuso di questa sostanza rende difficile evidenziare differenze fra soggetti di controllo e soggetti esposti per via inalatoria.

Acroleina

La popolazione generale può essere esposta per inalazione di aria contaminata e attraverso l'ingestione di alimenti grassi che hanno subito processi di forte riscaldamento. È stato stimato che l'inalazione giornaliera di acroleina attraverso il fumo passivo è compresa fra 19 e 43 µg/giorno (Nazaroff *et al.*, 2004) con livelli di esposizione per i non fumatori attraverso il fumo passivo 2-4 volte superiori rispetto ai non fumatori non esposti a ETS (*Environmental Tobacco Smoke*). L'acido (3-idrossipropil) mercapturico (3-HPMA), noto anche come S-(3-idrossipropil)-N-acetilcisteina è il biomarker urinario utilizzato per l'acroleina. Per questa sostanza sono stati messi a punto metodi di analisi in LC/MS o LC-MS/MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*, cromatografia liquida con rivelazione selettiva di massa) (Mascher *et al.*, 2001; Minet *et al.*, 2011; Schettgen *et al.*, 2008) con buoni livelli di precisione (6%) e accuratezza (87-114%). Oltre al 3-HPMA diversi sono gli acidi mercapturici individuati nelle urine di ratto dopo somministrazione di acroleina (ATSDR, 2016). In aggiunta, un metodo per determinare l'acroleina tal quale nelle urine è stato pubblicato (ATSDR, 2016): il metodo prevede l'analisi GC-MS dello spazio di testa con limite di rivelabilità fra 0,056 e 0,28 µg/L a causa di un effetto matrice sul trasferimento in fase vapore dell'acroleina.

I valori di 3-HPMA riportati in letteratura in relazione all'abitudine al fumo rientrano nel range 200-800 µg/24h (non fumatori) e 1200-2800 µg/24 h (fumatori). Alcuni studi specifici riportano livelli mediani di 683 pmol/mg creat (non-fumatori) o 2900 pmol/mg creat (fumatori) (Carmella *et al.*, 2007), oppure di 759,1 ng/mg creat (non fumatori) e 1922,0 ng/mg creat (fumatori) con differenze statisticamente significative (Zhu *et al.*, 2014).

Il dosaggio di 3-HPMA in urina può essere accompagnato dalla ricerca di altri acidi mercapturici, metaboliti di altre sostanze presenti nel fumo di tabacco (Pluym *et al.*, 2015). Due ulteriori interessanti lavori (Frost-Pineda *et al.*, 2008; McRobbie *et al.*, 2015) riportano i dati del monitoraggio biologico dell'esposizione ad acroleina per soggetti fumatori di sigarette e utilizzatori di *e-cig*. In entrambi i casi il passaggio dal fumo di tabacco a quello di *e-cig* si accompagna ad una riduzione dei livelli urinari di 3-HPMA. Sono anche descritti VRB per 3-HPMA in urina (CDC, 2015).

Nicotina e cotinina

Nicotina e cotinina sono senza dubbio gli indicatori biologici più utilizzati per valutare l'esposizione a fumo di tabacco. Nell'uomo la cotinina è il maggior prodotto del metabolismo della nicotina (Benowitz *et al.*, 1994; Benowitz & Jacob, 1994; Benowitz, 1996), la cui principale via metabolica comporta l'ossidazione dell'anello pirrolidinico per formare nicotina-N-ossido e cotinina, che viene a sua volta metabolizzata a trans-3-idrossicotinina (Benowitz *et al.*, 1994; Benowitz, 1996). Quest'ultima risulta la più abbondante nelle urine di fumatori rappresentando il 35-40% dei metaboliti urinari della nicotina. Alcuni autori hanno determinato una differente velocità nel metabolismo della cotinina fra fumatori e non fumatori, con una significativa riduzione dell'emivita plasmatica della nicotina per i fumatori. Anche razza e genere possono influenzare il metabolismo (Benowitz *et al.*, 1999; Caraballo *et al.*, 1998).

Sono state determinate forti correlazioni fra *intake* di nicotina e livelli plasmatici di cotinina e fra cotinina misurata nei fluidi corporei ed esposizione a fumo passivo (ETS): la cotinina urinaria sembrerebbe un buon biomarker per esposizioni prolungate, mentre la cotinina

plasmatica o salivare si è dimostrata un buon indicatore sia per brevi che per prolungate esposizioni (Nagano *et al.*, 2010).

Le conoscenze attualmente disponibili supportano che i dati di cotinina e nicotina, ottenuti nei liquidi biologici dei fumatori, possano essere estrapolati ai non fumatori per stimare l'esposizione a fumo passivo; le difficoltà principali sono rappresentate dal fatto che la nicotina può essere assunta anche con la dieta in quanto presente in patate, pomodori e tè. Nonostante la presenza negli alimenti, la cotinina è ritenuta un indicatore sensibile all'esposizione a fumo passivo, anche se la lunga emivita del metabolita potrebbe portare ad una sovrastima soprattutto nei casi di bassi livelli di esposizione.

Il dosaggio della nicotina, della cotinina e di altri metaboliti, soprattutto nel sangue e nelle urine, risulta ampiamente trattato nella letteratura scientifica. La nicotina viene rapidamente assorbita, distribuita nei vari organi e metabolizzata (emivita plasmatica di circa 2 ore) e può essere utilizzata come indicatore di esposizione solo per tempi molto vicini all'esposizione stessa. La cotinina, a causa della sua emivita abbastanza lunga (19-31 ore), è ampiamente utilizzata per il monitoraggio biologico dell'esposizione a fumo attivo e passivo perché i livelli riscontrati in urine, sangue e saliva sono in relazione con i tempi di esposizione al fumo di tabacco e con il numero di sigarette fumate (Florek *et al.*, 2003). La pericolosità della nicotina per via inalatoria è riconosciuta anche per gli ambienti di lavoro e il DL.vo 81/2008 e s.m.i riporta un VL sulle 8 ore di 0,5 mg/m³, valore del tutto analogo a quelli riportati da ACGIH, NIOSH e OSHA. Interessante anche la significativa correlazione fra nicotina nelle polveri aerodisperse e cotinina urinaria, rilevata nei lavoratori del settore del tabacco (Triakornwongs *et al.*, 2009).

Nei fumatori l'esposizione a nicotina può sicuramente superare i limiti indicati per l'ambiente di lavoro: una concentrazione in aria pari a 0,5 mg/m³ in un'attività lavorativa svolta per 8 ore con volume respiratorio di 8 l/min e un assorbimento medio fra il 75 e l'80% della quantità inalata, sarà associata con una dose assorbita di 1,4-1,5 mg di nicotina, mentre la quantità di nicotina presente nel fumo di una sola sigaretta è dell'ordine di 1 mg.

La cotinina nel sangue e nelle urine è ritenuta un indicatore biologico di esposizione a fumo di tabacco, dotato di buona sensibilità e in grado di evidenziare differenze fra non fumatori, fumatori passivi e fumatori di lieve entità. Diversi sono i VRB proposti per la cotinina nei fluidi biologici: nel *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals* (CDC, 2015) sono pubblicati i dati nel siero di non fumatori divisi per età genere e razza; nella Lista della Società Italiana Valori di Riferimento (SIVR) (SIVR, 2011) sono riportati valori per la cotinina urinaria senza distinzione per l'abitudine al fumo.

Per quanto riguarda l'utilizzo di *e-cig*, le indicazioni della letteratura sono poco chiare per stabilire se la quantità di nicotina assorbita è comparabile con quella contenuta nel fumo di sigaretta a parità di dosaggio (Hecht *et al.*, 2015; Ponzoni *et al.*, 2015). In un lavoro condotto monitorando i livelli di cotinina prima e dopo 4 settimane di utilizzo di *e-cig* in 40 fumatori, viene osservato che i livelli urinari di cotinina diminuiscono rispetto al periodo iniziale dove vi era solo consumo di tabacco (McRobbie *et al.*, 2015). Alcuni dei soggetti durante lo studio si erano completamente astenuti dal fumo di tabacco, mentre altri avevano continuato in tale abitudine. I dati evidenziano che gli utilizzatori "dual" tendono comunque ad avere livelli più bassi di cotinina, in concomitanza con la riduzione del consumo di sigarette, sostituito in parte con *e-cig*. Altri lavori hanno evidenziato l'esposizione passiva a nicotina in ambienti frequentati da utilizzatori di *e-cig* (Czogala *et al.*, 2014; Flouris *et al.*, 2013; Schripp *et al.*, 2013).

Per la determinazione della cotinina urinaria sono pubblicati in letteratura molti metodi che prevedono l'utilizzo di tecniche cromatografiche (GC-MS, LC-MS, HPLC-UV) o immunoenzimatiche; l'ampia possibilità di scelta della tecnica analitica favorisce la ricerca di questo biomarker.

Benzene e altri idrocarburi aromatici volatili

La via principale di esposizione a benzene e agli altri idrocarburi aromatici volatili è quella inalatoria ma in certe condizioni anche l'assorbimento cutaneo contribuisce all'esposizione, soprattutto quando tali composti si trovano in forma liquida. Per questo è utile affiancare al monitoraggio ambientale il monitoraggio biologico, che fornisce informazioni sull'assorbimento per tutte le vie di esposizione.

Per il benzene vengono attualmente proposti dei biomarcatori di esposizione derivati dalla correlazione tra la concentrazione aerodispersa e quella del composto stesso o di un suo metabolita in una matrice biologica. L'ACGIH propone valori biologici di esposizione per l'acido S-fenilmercapturico (S-PMA) e l'acido trans,trans-muconico (t,t-MA). Il DFG, stabilisce dei valori EKA per tt-MA, S-PMA e benzene ematico corrispondenti a diversi livelli ambientali (DFG, 2015). Gli stessi biomarcatori possono essere rilevati in campioni biologici raccolti da soggetti non professionalmente esposti (CDC, 2015; SIVR, 2011).

Il t,t-MA non è considerato un metabolita sufficientemente specifico poiché alcuni additivi presenti nei prodotti alimentari conservati, quali l'acido sorbico, seguono un processo metabolico con formazione di t,t-MA (Marrubini *et al.*, 2002; Pezzagno *et al.*, 1999; Weaver *et al.*, 2000). Sebbene alcuni autori abbiano stimato che solo una piccola frazione (0,2%) di acido sorbico è metabolizzata a t,t-MA (Ducos *et al.*, 1992), l'entità dell'interferenza di questo additivo alimentare sull'impiego del metabolita come biomarker di esposizione a benzene rimane non quantificata in quanto l'*intake* dietario di acido sorbico risulta altamente variabile e difficilmente stimabile. La capacità dei soggetti di metabolizzare il benzene a t,t-MA è inoltre modulata da fattori genetici (Rossi *et al.*, 1999), dal sesso (Bergamaschi *et al.*, 1999) e dalle abitudini di vita quali ad esempio il fumo di tabacco (Verdina *et al.*, 2001).

Per quanto riguarda gli altri idrocarburi aromatici volatili, l'ACGIH propone indicatori biologici di esposizione per toluene (o-cresolo e toluene tal quale in sangue e urina), etilbenzene (acidi mandelico e fenilgliossilico in urina), stirene (acidi mandelico e fenilgliossilico e stirene tal quale in urina) e xileni (acidi metilippurici urinari). Per tutti questi biomarker sono stati pubblicati VRB (CDC, 2015; SIVR, 2011).

Tutti i composti e i metaboliti citati possono essere facilmente determinati: i lavori più recenti prevedono l'uso di tecniche strumentali routinarie e non, che includono principalmente l'HPLC-UV (*High Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet*), o l'ESI-LC/MS/MS (*Electrospray Ionization-Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry*) per i metaboliti e la GC/MS per i composti non metabolizzati. In ogni caso i fattori che influenzano la fase estrattiva e strumentale devono essere accuratamente valutati.

Il maggior problema legato all'impiego di questi biomarker per evidenziare esposizioni attive a *e-cig*, oppure esposizioni passive ai vapori *e-cig* è legato non tanto alla loro sensibilità/specificità, ovviabile ad esempio con il dosaggio dei composti tal quali in urina, quanto alla aerodispersione come contaminanti ambientali ubiquitari *indoor* e *outdoor*, che rende molto difficile evidenziare i bassissimi livelli di esposizione provenienti dalle *e-cig*. Solo per fare un esempio, il benzene e altri aromatici volatili sono presenti nelle benzine e nel fumo di tabacco. Tra le fonti *indoor* le principali sono il fumo di sigaretta, la cottura dei cibi, il riscaldamento domestico, la pulizia dei locali con detergenti contenenti residui di solventi, la ristrutturazione delle abitazioni con materiali capaci di emettere vapori di composti organici volatili, la fumigazione a scopo di disinfezione o disinfestazione, l'uso di pitture e solventi anche come hobby (Adikofer *et al.*, 1990).

Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)

Per la valutazione dell'esposizione interna a IPA in ambienti di vita e di lavoro viene utilizzato con successo il dosaggio dell'1-idrossipirene urinario (1-OHP). Questa sostanza è un metabolita del pirene, sempre presente nelle miscele complesse di IPA anche se la proporzione rispetto agli altri idrocarburi può variare in base alla sorgente di emissione degli IPA stessi.

Diversi autori hanno ottenuto buone correlazioni fra 1-OHP e pirene aerodisperso per attività lavorative con alti livelli di esposizione. Associazioni altrettanto buone sono state ottenute tra pirene e altri IPA aerodispersi (Ifegwu, 2012; Jongeneelen, 2001). L'1-OHP è stato utilizzato anche per la valutazione dell'esposizione a IPA della popolazione generale: in questo caso le fonti di IPA sono essenzialmente l'abitudine al fumo di tabacco, l'inquinamento urbano dovuto ai gas di scarico autoveicolari e le abitudini alimentari (consumo di cibi con elevato contenuto di IPA a causa del processo di cottura ad esempio la grigliatura). Diversi VRB sono riportati per 1-OHP (CDC, 2015; SIVR, 2011): i dati sono distinti tra fumatori e non fumatori e, nel caso della popolazione americana, anche in base ad età, genere e razza. L'indicatore si mostra sensibile anche a piccole differenze di esposizione: per i fumatori di tabacco la sua escrezione cresce all'aumentare del numero di sigarette fumate, mentre per i non fumatori emerge come fattore significativo il consumo di cibi grigliati o arrostiti (SIVR, 2011).

In considerazione del fatto che il pirene è solo uno delle centinaia di IPA che possono essere presenti negli ambienti di vita e di lavoro, in determinate situazioni l'1-OHP può non rappresentare il biomarker più rilevante per l'intera classe di composti. Riguardo all'escrezione di altri metaboliti in urina, i dati disponibili sono molto meno numerosi. I metaboliti degli IPA con più basso peso molecolare quali naftalene, fenantrene e pirene sono stati dosati in diverse situazioni. Ha destato interesse soprattutto il naftalene vista la sua classificazione come possibile cancerogeno umano da diverse agenzie internazionali e perché la sua presenza negli ambienti di vita è stata rilevata come superiore in confronto con altri IPA. Come per tutti i composti volatili la principale via di esposizione è quella inalatoria. Anche per questa sostanza, l'abitudine al fumo di tabacco contribuisce all'esposizione e il naftalene è considerato un inquinante ubiquitario rilasciato da processi di combustione industriali e domestici che portano ad un'esposizione non trascurabile della popolazione generale. Il naftalene è metabolizzato con formazione di più di 30 metaboliti tra i quali 1-naftolo e 2-naftolo in urina sono stati utilizzati in medicina ambientale e occupazionale. È da aggiungere che 1-naftolo è il metabolita principale dell'insetticida carbaryl, non si mostra quindi specifico del naftalene. Sono disponibili VRB per queste sostanze (CDC, 2015; SIVR, 2011).

Molti altri metaboliti sono stati determinati, soprattutto in urina, per la valutazione dell'esposizione a IPA anche in situazioni non lavorative. Pare opportuno accennare a 1-, 2-, 3-, 4-, 9-hydroxyphenanthrene, quali metaboliti del fenantrene (CDC, 2015).

Pesticidi

Seppure senza riscontri nella letteratura scientifica consultata, anche i pesticidi possono essere potenzialmente presenti nei liquidi *e-cig* come contaminanti di componenti e aromi di origine vegetale. I trattamenti antiparassitari eseguiti sul tabacco possono lasciare residui potenzialmente riscontrabili nella nicotina estratta, analogamente le colture dalle quali vengono ottenuti gli aromi (menta, liquirizia, mandorla, fruttati, ecc.) possono contenere residui potenzialmente riscontrabili nei liquidi per sigaretta elettronica. A differenza di altri composti sopra citati (IPA, idrocarburi aromatici volatili), il processo di vaporizzazione ad elevata temperatura può indurre una termodecomposizione dei pesticidi organici con formazione di molecole difficilmente prevedibili. Allo stato attuale delle conoscenze il monitoraggio biologico per la valutazione dell'esposizione a questa tipologia di potenziali contaminanti dei liquidi *e-cig*

risulta scarsamente applicabile, seppure alcuni studi hanno dimostrato un incremento di escrezione di alcuni metaboliti di pesticidi in soggetti fumatori di sigaretta di tabacco (Aprea *et al.*, 1996).

Nitrosammine specifiche del tabacco

NNK e NNN sono due potenti cancerogeni coinvolti nello sviluppo di tumori legati all'uso di tabacco, sono inoltre specifici del tabacco e non si ritrovano in altri prodotti. La formazione di metaboliti urinari e di addotti con DNA, dosabili con tecniche GC-MS o LC-MS, ha reso possibile il monitoraggio biologico delle nitrosammine anche come biomarker di attivazione metabolica. In particolare due metaboliti di NNK, il 4-(metilnitrosammino)-1-(3-piridil)-1-butanolo (NNAL) e il suo coniugato con acido glucuronico, sono stati utilizzati come indicatori biologici di esposizione per fumatori, non fumatori e esposti a fumo passivo, grazie alla relazione significativa fra dose di NNK e NNAL urinario. Queste sostanze sono state determinate in sangue, urina, capelli e unghie insieme a NNN nelle urine (Ashley *et al.*, 2010; Hecht, 2002; Pérez-Ortuño *et al.*, 2016; Yuan *et al.*, 2014). Valori di riferimento per NNAL urinario sono riportati per la popolazione americana (CDC, 2015).

Formaldeide e acetaldeide

Per queste due aldeidi il monitoraggio biologico risulta difficilmente praticabile, a causa della presenza fisiologica, endogena, delle stesse e dei loro metaboliti nei processi metabolici dell'organismo.

La formaldeide e l'acetaldeide possono essere assorbite per inalazione, ingestione e attraverso la cute. Per la formaldeide la maggior parte dell'*intake* giornaliero sarebbe legato all'alimentazione, inoltre il contributo dovuto all'inalazione sarebbe molto maggiore in ambiente *indoor* rispetto all'*outdoor* (WHO, 2010). Il primo contatto con la mucosa nasale, la dissoluzione nel muco e la clearance meccanica della mucosa stessa rappresentano la prima via di eliminazione. Il metabolismo ossidativo porta alla formazione di acido formico, molecola presente naturalmente nell'organismo, che partecipa a reazioni anaboliche e cataboliche. La concentrazione di formaldeide "endogena" nel sangue è circa 2-3 mg/L e l'inalazione di aria contaminata generalmente non altera questi livelli di concentrazione. Il valore medio di formiato nelle urine di soggetti non esposti professionalmente è di 12,5 mg/L, con una notevole variabilità intra- e inter-individuale. Nell'uomo nessuna variazione significativa è stata determinata nelle concentrazioni di formiato urinario dopo esposizione a 0,4 ppm di formaldeide per 3 settimane (SCOEL, 2015). In contrasto, altre pubblicazioni evidenziano variazioni significative dei livelli di acido formico urinario in relazione all'esposizione a formaldeide, fermo restando che, soprattutto a causa delle variazioni endogene, i dati risultano di difficile interpretazione.

L'acetaldeide è trasformata con metabolismo ossidativo in acido acetico e poi in anidride carbonica e acqua; viene inoltre generata a livello epatico e non solo, come intermedio del metabolismo dell'etanolo. L'acetaldeide è stata determinata nell'aria espirata, nel sangue e nelle urine dei consumatori di alcol. La presenza nell'aria espirata è dovuta alla trasformazione dell'alcool da parte della flora batterica del primo tratto dell'apparato digerente (CERI, 2007).

Il metabolismo associato con composti come glutatione e cisteina produce tioeteri e disolfuri escreti nelle urine, ma di gran lunga prevale la formazione di acido acetico. Non sono riconosciuti biomarker di esposizione di applicazione routinaria.

Metalli

Recenti studi hanno anche dimostrato che i fumi che si formano con l'impiego di *e-cig* hanno una dimensione granulometrica sostanzialmente diversa da quelli della sigaretta convenzionale (Williams *et al.*, 2013). La prevalenza di nanoparticelle mette in dubbio l'applicabilità dei comuni biomarker per i metalli eventualmente presenti negli aerosol generati. Tra i metalli più comunemente dosati come tali o come metaboliti nei liquidi biologici possiamo citare antimonio, arsenico, berillio, cadmio, mercurio, nichel, cobalto, tallio, platino, manganese, piombo; questi elementi sono ubiquitari nell'ambiente a causa di fonti naturali e del loro uso industriale e possono essere prevalentemente assorbiti per via inalatoria e digestiva. Non può essere esclusa una esposizione per contatto: il contatto dermico con monete, con materiali trattati in superficie con leghe di cromo e nichel (nichelatura, cromatura) e con gioielli contenenti leghe di cromo e nichel può indurre un assorbimento dei due metalli; anche per il tallio è documentato un assorbimento cutaneo da acque eventualmente contaminate.

La maggior parte di essi è presente nel fumo di tabacco (cadmio, arsenico, antimonio, berillio, cromo, nichel), nei fumi di combustione, nelle emissioni di impianti di termodistruzione dei rifiuti e nelle emissioni di impianti di fusione. Ne consegue un *intake* giornaliero di solito definito sulla base della loro aerodispersione e della presenza in alimenti (soprattutto trattati e raffinati) e acqua potabile. Riguardo agli alimenti, sono da segnalare l'arsenico nei cereali, il cadmio in caffè, tè e crostacei, il mercurio sotto forma di metilmercurio in grandi pesci e uccelli predatori, il nichel in cioccolato, olii idrogenati, dadi. Molti di questi elementi sono inoltre essenziali per l'organismo umano e divengono tossici per *intake* elevati: il cromo è richiesto per il normale metabolismo energetico, una carenza di nichel è legata alla depressione della crescita e alla riduzione dell'ematocrito, il cobalto contenuto (4% in peso) nella vitamina B12 (cobalamina), nutriente essenziale.

Enti e associazioni scientifiche hanno definito VRB che sono in continua evoluzione con la variazione dell'inquinamento ambientale (CDC, 2015; SIVR, 2011). L'aumento dei livelli di platino nell'ambiente e in matrici biologiche ad esempio è stata documentata da numerosi studi in numerosi paesi ed è stata attribuita all'introduzione delle marmite catalitiche per abbattere le emissioni veicolari. A differenza di altri metalli pesanti, i cui i livelli si vanno abbassando, i livelli di platino vanno aumentando nella popolazione generale con effetti sanitari non del tutto noti. In certi casi i VRB dei metalli sono stati differenziati in base all'età, al sesso, all'abitudine al fumo di tabacco e all'attività antropica nella zona di residenza (SIVR, 2011). Per quanto riguarda il cadmio ad esempio, l'abitudine al fumo di tabacco è la via di esposizione predominante per i fumatori, i cui livelli corporei possono essere approssimativamente doppi dei non fumatori. Per i non fumatori, non esposti in ambito lavorativo, l'ingestione attraverso il cibo è la maggiore via di esposizione.

Alcune forme di ossidazione di vari metalli sono state classificate come cancerogene certi, probabili o possibili per l'uomo (arsenico, cadmio, cromo esavalente, nichel antimonio triossido, berillio). Le conoscenze scientifiche sono notevolmente diverse per i vari metalli ma molto spesso non si conoscono gli effetti di basse dosi. A completare il quadro, molti metalli mostrano un uso terapeutico che deve essere tenuto in considerazione in eventuali studi di popolazione (il platino da trattamenti con chemioterapici antitumorali, il cromo picolinato per favorire la perdita di peso, l'arsenico per trattare alcune forme di leucemia, vari metalli in integratori alimentari e medicinali alternativi alla medicina tradizionale). Analogamente, protesi articolari, otturazioni dentali con amalgama, protesi dentali con leghe oro-platino sono altre fonti rispettivamente di cromo e cobalto, cromo e mercurio, e platino per i soggetti portatori. Ultimamente, vista l'ampia diffusione soprattutto nella popolazione giovane, anche la presenza di tatuaggi deve essere opportunamente documentata ai fini di eventuali assorbimenti di metalli.

L'urina non costituisce sempre la miglior matrice per il dosaggio di metalli che si depositano in gran parte in organi e tessuti. I livelli urinari di molti metalli riflettono per lo più l'esposizione recente (antimonio, cobalto, platino, tallio), il cadmio urinario riflette l'esposizione cumulativa al metallo e la concentrazione nel rene, cromo e nichel sono eliminati per via urinaria con emivita rispettivamente di 10-40 ore e 28 ore dopo assorbimento per via orale. La misura del piombo nel sangue è il metodo preferito per la valutazione dell'esposizione; i livelli urinari riflettono l'esposizione recente ma sono soggetti ad una maggiore variabilità dei risultati e ad una possibile contaminazione dei campioni da analizzare. La concentrazione di mercurio totale nel sangue è dovuta principalmente alla introduzione con la dieta di forme organiche come il metilmercurio. Il mercurio urinario consiste invece principalmente di mercurio inorganico. Le urine sono considerate la miglior matrice per determinare il carico corporeo di mercurio dovuto a esposizione a lungo termine a mercurio metallico e inorganico. Il sangue fornisce informazioni su esposizioni a breve termine e di alta intensità, non utilizzabili per valutare il carico corporeo totale di esposizioni a lungo termine. La matrice "capelli" è utilizzata per molti metalli in special modo per il mercurio per il quale la contaminazione esterna non è ipotizzabile e l'esposizione è primariamente dovuta a dieta e amalgame dentali.

Per molti metalli l'assorbimento, la distribuzione e l'escrezione variano in dipendenza dello stato di ossidazione: l'escrezione urinaria di antimonio risulta maggiore per la forma pentavalente rispetto alla trivalente; per l'arsenico le forme a maggior grado di ossidazione vengono ridotte ad arsenico trivalente e per esposizioni a basse dosi di arsenico inorganico, nelle urine si ritrova circa il 20% di arsenico ionico, il 20% di acido monometilarsenico e il 60% di acido dimetilarsenico. L'esposizione professionale ad arsenico riguarda di solito le sue forme inorganiche e solubili e l'ACGIH propone un indice biologico di esposizione riferito ad arsenico inorganico e metaboliti metilati nell'urina di fine turno settimana (ACGIH, 2016).

Prima di mettere in atto uno studio, riguardante l'esposizione a metalli della popolazione generale, è di fondamentale importanza predisporre un questionario ad hoc che tenga conto di tutti i fattori che possono generare una esposizione compresa la vicinanza ad impianti industriali rilevanti per l'elemento studiato.

Dal punto di vista analitico, tecniche multielementali quali l'ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*) a bassa risoluzione, applicate sul campione sottoposto a semplice diluizione, consentono la determinazione contemporanea di un notevole numero di elementi, seppure in alcuni casi siano necessarie tecniche analitiche più sofisticate (non convenzionali) quali strumenti ad alta risoluzione, oppure sistemi di introduzione del campione alternativi che assicurano una maggior sensibilità analitica: per analiti presenti nell'urina della popolazione generale in concentrazioni dell'ordine dei ng/L la maggior parte dei lavori pubblicati fa riferimento alla spettrometria di massa ad elevata risoluzione (*High Resolution-Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*, HR-ICP-MS) o ad altre tecniche come l'*Anodic Stripping Voltammetry* (ASV).

Altri elementi come ad esempio il mercurio totale urinario e l'arsenico inorganico più forme mono e dimetilate seguono percorsi analitici di solito differenziati dagli altri metalli; nel primo caso una delle tecniche maggiormente impiegate prevede la digestione del campione in forno a microonde e la successiva analisi con la tecnica dei vapori freddi (*flow injection*) previa riduzione delle forme ioniche a mercurio metallico, mentre nel secondo caso il campione deve essere sottoposto ad un processo estrattivo per eliminare le specie trimetilate, quali l'arsenobetaina e il tetrametilarsenio, derivanti dal consumo di cibi a base di pesce, prima di procedere con la determinazione analitica con tecniche di assorbimento atomico o ICP/MS.

Valutazione dell'esposizione attiva e passiva all'e-cig attraverso l'utilizzo di dati di biomonitoraggio

Un numero esiguo delle sostanze indicate sopra, come presenti o potenzialmente presenti nei liquidi *e-cig*, è stato effettivamente indagato con misure di monitoraggio biologico eseguite su utilizzatori o esposti a fumo passivo. Tra queste la nicotina e la cotinina sono state oggetto di articoli scientifici anche in confronto con non fumatori e fumatori della sigaretta tradizionale. Si aggiungono altri studi con l'obiettivo di verificare la riduzione dei livelli dei biomarcatori tipici del fumo di tabacco in utilizzatori di *e-cig* (Hecht *et al.*, 2015).

Un primo problema che si pone è il momento/periodo di raccolta del campione. Per gli utilizzatori attivi, non potendo individuare un periodo di esposizione nell'arco della giornata (l'esposizione avviene di solito in più fasi intervallate da periodi di pausa) si ritiene che l'unica modalità applicabile per la stima delle dosi assorbite sia la raccolta dell'urina delle 24 ore. Il successivo confronto dei livelli di concentrazione con i valori di riferimento di soggetti non fumatori, raccolti nello stesso modo, può permettere di valutare se l'utilizzo di *e-cig* induce un assorbimento significativo dell'analita considerato. Si comprende facilmente che un confronto di questo tipo può essere fatto solo in caso di disponibilità di un numero sufficiente di soggetti che permetta una elaborazione statistica dei dati.

Per composti di cui sia dichiarata/misurata la concentrazione di componenti o contaminanti nei liquidi *e-cig*, la dose totale escreta del composto o di un suo metabolita può essere messa in relazione con l'*intake* inalatorio calcolabile in base al volume di liquido *e-cig* consumato. Conoscendo il metabolismo della sostanza, la relazione risultante può consentire di avere informazioni sull'assorbimento della sostanza in esame. Un approccio di questo tipo, utile anche per implementare modelli per la valutazione del rischio, è applicabile ad esempio per la cotinina, metabolita della nicotina presente in concentrazione nota nei liquidi *e-cig*; lo stesso approccio è molto più difficilmente applicabile in situazioni nelle quali le sostanze presenti nei liquidi (contaminanti) sono in bassissima concentrazione.

Per i non utilizzatori attivi, anche se la raccolta di urina fosse sulle 24 ore, difficilmente i dati di monitoraggio biologico potrebbero fornire informazioni sulle dosi assorbite a meno di non avere informazioni circa le concentrazioni aerodisperse dei vari componenti/contaminanti. Situazioni di questo tipo sono ad esempio configurabili per sostanze caratteristiche dei liquidi *e-cig*, come la nicotina, in ambienti chiusi dove insistono più utilizzatori; la relazione tra concentrazione a livello delle vie respiratorie ed escrezione urinaria nelle 24 ore può essere molto utile anche ai fini di studio.

L'informazione dell'esposizione passiva ai vapori derivanti dall'utilizzo di *e-cig* è comunque un item importante da inserire nel questionario informativo da usare per studi di biomonitoraggio su un numero significativo di campioni della popolazione generale. L'analisi della varianza potrebbe evidenziare la significatività del fattore "esposizione a fumo passivo di *e-cig*" anche nel caso di campioni spot di urina, analizzati per il dosaggio di biomarker di sostanze presenti nei liquidi *e-cig* in bassissime concentrazioni, e non specifiche (contaminanti).

Si ritiene che gli studi di monitoraggio biologico diretti verso utilizzatori ed esposti a fumo passivo di *e-cig* debbano necessariamente essere preceduti da conoscenze approfondite sui componenti/contaminanti dei liquidi e sulle sostanze presenti nei vapori; solo queste conoscenze consentiranno di individuare in maniera appropriata i composti/metaboliti da dosare.

Corretto uso dei liquidi di ricarica e delle e-cig

Sulla base delle conoscenze attuali, l'uso delle sigarette elettroniche non consente di escludere potenziali rischi per la salute umana. Sebbene, diversamente dalle sigarette convenzionali, non producano prodotti della combustione, impurezze e sostanze potenzialmente tossiche sono state riscontrate nella composizione dei liquidi di ricarica. Oltre ai rischi dovuti alla presenza di tali sostanze, il consumatore dovrebbe essere informato anche dei rischi connessi all'utilizzo e ricarica delle sigarette elettroniche al fine di garantirne un corretto uso ed evitare ripercussioni sulla salute.

Ad oggi, la normativa sta fattivamente cercando di colmare le lacune presenti, a tutela della salute dei consumatori. Le sigarette elettroniche (e relativi contenitori di liquidi di ricarica) devono essere conformi al DL.vo 6/2016, alla normativa relativa alle apparecchiature elettriche ed elettroniche (Direttiva 2011/65/CE *Restriction of Hazardous Substances Directive* "RoHS", Direttiva 2014/35/UE, Direttiva 2014/30/UE) e al codice del consumo, al fine di garantire il rispetto dei requisiti tecnici e di sicurezza. I liquidi ricarica devono inoltre essere conformi alle disposizioni previste dai Regolamenti (CE) 1907/2006 (noto come REACH, *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of CHemicals*) e Regolamento (CE) 1272/2008 (noto come CLP, *Classification Labelling and Packaging*).

In particolare, il DL.vo 6/2016 ha introdotto una serie requisiti al fine di garantire la salute del consumatore, qui di seguito riportati:

- I contenitori di liquido di ricarica non devono superare il volume di 10 mL.
- È stata stabilita una concentrazione massima di 20 mg/mL di nicotina. Tale valore di concentrazione garantisce un rilascio di dosi di nicotina a livelli costanti in condizioni normali di utilizzo.
- Le sigarette elettroniche usa e getta non devono avere serbatoi di volume superiore a 2 mL.
- Le cartucce monouso non devono superare il volume di 2 mL.
- I liquidi di ricarica devono essere prodotti utilizzando esclusivamente ingredienti di elevata purezza. Le sostanze diverse dagli ingredienti possono essere presenti nel liquido contenente nicotina solo a livello di tracce, se tali tracce sono tecnicamente inevitabili durante la produzione.
- Ad eccezione della nicotina, i liquidi di ricarica devono contenere solo ingredienti che non presentano, anche se riscaldati, pericoli per la salute umana.
- I liquidi di ricarica non devono contenere additivi quali: vitamine o gli altri additivi che creano l'impressione che il prodotto produca benefici per la salute o comporti minori rischi per la salute; caffeina o taurina o altri additivi e composti stimolanti che presentano una connotazione di energia e di vitalità; additivi con proprietà coloranti delle emissioni; additivi che hanno proprietà cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione sotto forma incombusta.
- Le sigarette elettroniche e i contenitori di liquido di ricarica devono essere a prova di bambino e manomissione, e devono essere protetti contro la rottura e le perdite e muniti di un meccanismo per una ricarica senza perdite.
- Le confezioni unitarie di sigarette elettroniche e di contenitori di liquido di ricarica devono essere corredate di un foglietto con: istruzioni per l'uso e la conservazione del prodotto, compreso il riferimento al fatto che l'uso del prodotto è sconsigliato ai giovani e ai non fumatori; controindicazioni; avvertenze per specifici gruppi a rischio; informazioni su eventuali effetti nocivi; capacità di indurre dipendenza e tossicità; recapito del fabbricante o importatore e di una persona giuridica o fisica di contatto all'interno dell'Unione Europea.

- Le confezioni unitarie e l’eventuale imballaggio esterno delle sigarette elettroniche e dei contenitori di liquido di ricarica devono includere un elenco di tutti gli ingredienti contenuti nel prodotto e le avvertenze relative alla salute.

In considerazione della tossicità dei liquidi contenenti nicotina e al fine di garantire che le sigarette elettroniche possano essere ricaricate in modo tale da ridurre il rischio di contatto cutaneo e di ingestione accidentale di tali liquidi, la Commissione Europea ha inoltre ritenuto opportuno emanare la Decisione UE 2016/586 del 14 aprile 2016 (Europa, 2016). Tale Decisione stabilisce le norme tecniche per il meccanismo di ricarica delle sigarette elettroniche e, secondo le disposizioni previste, possono essere immessi sul mercato sigarette elettroniche e liquidi di ricarica solo se il meccanismo con cui le sigarette vengono ricaricate soddisfa particolari condizioni (per maggiori dettagli si rimanda alla sezione “Quadro normativo”).

Le normative sopra citate (insieme alla normativa relativa alle apparecchiature elettriche ed elettroniche e al codice del consumo) rappresentano dei riferimenti cogenti per garantire la sicurezza dei prodotti. Tuttavia, è comunque necessario che il consumatore sia informato e faccia un uso consapevole della sigaretta elettronica e relativi flaconi di liquido di ricarica, al fine di evitare il verificarsi di “incidenti” da uso improprio. L’utilizzo di tali dispositivi deve avvenire in modo responsabile e in base alle modalità cui tali prodotti sono stati destinati. È noto che la resistenza all’interno del dispositivo raggiunge temperature alte e può rappresentare un rischio di ustione nel caso essa venga in contatto con la pelle o le mucose durante il funzionamento del dispositivo (AFNOR, 2015). Un eccessivo surriscaldamento può verificarsi nel caso di sigarette con pulsante di accensione sprovvisti di sistema di disconnessione in seguito a pressioni prolungate. In tal caso l’utente deve consultare il manuale di istruzioni e leggere attentamente le precauzioni (AFNOR, 2015). È inoltre importante verificare la compatibilità e le caratteristiche di funzionamento degli accessori di ricambio al fine di evitare rotture, incendi o esplosioni (AFNOR, 2015).

A seguito di un’aspirazione eccessiva e violenta, il liquido può entrare in bocca e la nicotina contenuta nel liquido può essere assorbita attraverso la mucosa orale o involontariamente ingerita. A seconda del contenuto di nicotina, quest’ultima può provocare sintomi di intossicazione. In caso di sostituzione o ricarica delle cartucce, il liquido può anche fuoriuscire dalla sigaretta elettronica e cadere sulle mani. Se i liquidi contengono nicotina, essa può essere assorbita attraverso la cute. Pertanto le sigarette elettroniche dovrebbero essere ricaricate con il liquido seguendo le istruzioni fornite dal produttore nel manuale di istruzioni. Per verificare eventuali perdite è possibile utilizzare un foglio assorbente (AFNOR, 2015). È inoltre, importante assicurarsi che anche durante l’uso delle sigarette elettroniche non si verifichino rotture e/o perdite. Il bocchino non deve avere bordi taglienti e non deve essere accidentalmente separato dal resto del dispositivo per evitare il rischio che questi possa essere ingerito o causare soffocamento (AFNOR, 2015). Si raccomanda inoltre di tenere i flaconcini di liquido di ricarica lontani dalla portata dei bambini, analogamente a quanto viene raccomandato per i prodotti medicinali e per i prodotti per la pulizia della casa.

Al fine di garantire un uso consapevole, occorre inoltre ricordare che le sigarette elettroniche non si spengono dopo una decina di boccate, come nel caso delle sigarette convenzionali, ma possono essere usate per centinaia di *svapate*, senza interruzione. Pertanto a seguito di un elevato numero di *svapate* può essere assunta una quantità di nicotina che può provocare gravi sintomi di avvelenamento.

Secondo le indicazioni del DL.vo 6/2016, di cui al Titolo III, Capo I, Art. 21, punto 9, commi “c” e “d”:

“9) Le confezioni unitarie e l’eventuale imballaggio esterno delle sigarette elettroniche e dei contenitori di liquido di ricarica:

- c) recano la seguente avvertenze relativa alla salute: «Prodotto contenente nicotina, sostanza che crea un'elevata dipendenza. Uso sconsigliato ai non fumatori.»
- d) le avvertenze relative alla salute sono conformi ai requisiti specificati all'art. 13, comma 2.”

Le informazioni e i consigli per un corretto utilizzo della sigaretta elettronica e dei liquidi di ricarica non intendono escludere altre situazioni o condizioni che potrebbero risultare pericolose. Pertanto il consumatore deve sempre utilizzare tali dispositivi con attenzione, cautela e buon senso.

La sigaretta elettronica può essere dotata di un sistema di blocco/sblocco che si attiva premendo velocemente il tasto presente sulla batteria. Questa procedura consente quindi di bloccare la sigaretta elettronica quando accesa o di sbloccarla quando spenta. È importante bloccare (quindi spegnere) l'apparecchio quando si vogliono effettuare manovre di manutenzione, di pulizia o semplicemente di sostituzione del cartomizzatore. Le *e-cig* con batteria manuale, inoltre, vanno sempre spente (o meglio bloccate) prima di essere riposte in tasca, zaino o borsa. Infatti, se non bloccata, la *e-cig* si attiva ripetutamente scaricandosi e bruciando l'atomizzatore. Per evitare che del liquido di ricarica vada a contatto con le labbra o con la lingua è necessario effettuare svapate lunghe, anche di 4/5 secondi, ma delicate e leggere. La presenza di liquido sulle labbra o sulla lingua può anche dipendere dalla condensa che si forma nell'atomizzatore; in questo caso si consiglia di togliere la cartuccia e asciugare le parti interne dell'imboccatura con un fazzolettino. Durante le manovre di riempimento del cartomizzatore si consiglia di indossare guanti e di procedere con cautela, allo scopo di evitare il contatto del liquido di ricarica con la pelle. Il riempimento deve essere effettuato versando il liquido per sigaretta elettronica nelle estremità laterali del cartomizzatore, facendo attenzione a non farlo cadere nella parte centrale e occupando non più del 90% del volume interno. Il cartomizzatore non va riempito eccessivamente, bensì bisogna lasciare sempre 2 o 3 millimetri di aria tra il liquido e il tappino in silicone per migliorarne il pescaggio per effetto depressivo. Questo accorgimento evita il verificarsi del così detto “tiro a secco” che comporta una sensazione di gusto di bruciato e che danneggia l'atomizzatore.

Uso improprio: intossicazioni da prodotti chimici e azioni conseguenti

Con specifico riferimento alle esposizioni accidentali ad agenti chimici, la principale fonte informativa per la caratterizzazione del fenomeno nei suoi molteplici aspetti è costituita dai Centri Antiveleni (CAV), servizi del Servizio Sanitario Nazionale che operano per la corretta diagnosi e gestione delle intossicazioni. I CAV sono correntemente consultati da altri servizi ospedalieri (es. Pronto Soccorso, reparti di pediatria), da privati cittadini e da altri utenti (es. medici non ospedalieri, 118).

In particolare, le principali caratteristiche di incidenti causati da esposizioni ad agenti chimici di uso domestico sono correntemente rilevate in Italia dal SIN-SEPI (Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni), sistema basato sui dati rilevati con procedura standard dai CAV che è stato inserito a partire dal 2013 nel Programma Statistico Nazionale.

Come evidenziato dalle attività svolte nell'ambito del SIN-SEPI, la sistematica disamina dei dati rilevati con procedura standard dai CAV rende disponibile una base informativa per la tempestiva identificazione di problematiche emergenti che possono derivare dall'immissione in commercio di nuovi prodotti. Inoltre, risulta in grado di orientare interventi di prevenzione e informazione mirati e di verificarne in tempi brevi la ricadute.

Nel periodo compreso tra 1° gennaio 2010 e 30 giugno 2013 è stato evidenziato un rilevante incremento delle consulenze richieste al CAV Niguarda di Milano, come risulta all’Autorità Competente, a seguito di esposizioni a miscele per sigarette elettroniche, indicativo della crescente diffusione di uso di questo prodotto. Per quanto riguarda questa tipologia di evento, i principali fattori di rischio comprendono le caratteristiche di pericolosità del prodotto, le modalità di confezionamento ed etichettatura, le modalità di conservazione e uso.

In tale contesto è utile ricordare che tra i macro obiettivi del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) del Ministero della salute, parte integrante del Piano sanitario nazionale, per il quinquennio 2014-2018, vi è quello di prevenire gli incidenti domestici e la strategia promossa mira a fornire sostegno ai flussi informativi basati sui dati rilevati dai CAV con procedura standard, con l’obiettivo centrale di migliorare la conoscenza del fenomeno degli avvelenamenti in ambiente domestico. Diverse regioni hanno elaborato propri Piani regionali di prevenzione indirizzando specifiche azioni in tale direzione nazionale. È interessante sottolineare che talune Regioni, non aventi un proprio CAV, hanno manifestato interesse ad ottimizzare la conoscenza delle intossicazioni da prodotti chimici anche considerando possibili modifiche delle schede di dimissione ospedaliera piuttosto che di accettazione al pronto soccorso.

Bibliografia

- ACGIH. *Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices*. Cincinnati, OH: American Conference for Governmental Industrial Hygienists; 2016.
- Adikofer F, Scherer G, Conze C, Angerer J, Lehnert G. Significance of exposure to benzene and other toxic compounds through environmental tobacco smoke. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:591-8.
- AFNOR. *Electronic cigarettes and e-liquids - Part 1 : requirements and test methods for electronic cigarettes*, XP D90-300-1. Saint-Denis: Association Française de Normalisation; 2015.
- AFNOR. *Electronic cigarettes and e-liquids - Part 2: requirements and test methods for electronic cigarettes*, XP D90-300-2. Saint-Denis: Association Française de Normalisation; 2015.
- Aprea C, Betta A, Catenacci G, Lotti A, Minoia C, Passini W, Pavan I, Robustelli Della Cuna FS, Roggi C, Ruggeri R, Soave C, Sciarra G, Vannini P, Vitalone V. Reference values of urinary ethylenethiourea in four regions of Italy (multicentric study). *Sci Tot Environ* 1996;192(1):83-93.
- Ashley DL, O’Connor RJ, Bernert JT, Watson CH, Polzin GM, Jain RB, Hammond D, Hatsukami DK, Giovino GA, Cummings KM, McNeill A, Shahab L, King B, Fong GT, Zhang L, Xia Y, Yan X, McCraw JM. Effect of differing levels of tobacco-specific nitrosamines in cigarette smoke on the levels of biomarkers in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1389-98.
- ATSDR. *Minimal Risk Levels*. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2016. Disponibile all’indirizzo: <http://www.atsdr.cdc.gov>; ultimo accesso 6-6-2016.
- ATSDR. *Toxicological profile for propylene glycol*. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 1997. Disponibile all’indirizzo: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=1122&tid=240>; ultimo accesso 6-6-2016.
- ATSDR. *Toxicological profile for acrolein*. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2007. Disponibile all’indirizzo: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=557&tid=102>; ultimo accesso 6-6-2016.
- Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(11):11192-200.
- Benowitz NL, Jacob P 3rd, Fong I, Gupta S. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:296-303.

- Benowitz NL, Jacob P 3rd. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:483-93.
- Benowitz NL, Perez-Stable EJ, Fong I, Modin G, Herrera B, Jacob P 3rd. Ethnic differences in N-glucuronidation of nicotine and cotinine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291(3):1196-203.
- Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996;18:188-204.
- Bergamaschi E, Brustolin A, De Palma G, Manini P, Mozzoni P, Andreoli R, Cavazzini S, Mutti A. Biomarkers of dose and susceptibility in cyclists exposed to monoaromatic hydrocarbons. *Toxicology Letters* 1999;108:241-247.
- Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health* 2014, 14:18 2014.
- Caraballo RS, Giovino GA, Pechacek TF, Mowery PD, Richter PA, Strauss WJ, Sharp DJ, Eriksen MP, Pirkle JL, Maurer KR. Racial/ethnic differences in serum cotinine levels among adult U.S. cigarette smokers: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *JAMA* 1998;280:135-40.
- Carmella SG, Chen M, Zhang Y, Zhang S, Hatsukami DK, Hecht SS. Quantitation of acrolein-derived (3-hydroxypropyl)mercapturic acid in human urine by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry: effects of cigarette smoking. *Chem Res Toxicol* 2007;20(7):986-90.
- Carmines EL, Gaworski CL. Toxicological evaluation of glycerin as a cigarette ingredient. *Food Chem Toxicol* 2005;43(10):1521-39.
- CDC. *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals - Fourth Report*, February 2015 - Department of Health and Human Services Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2015. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/>; ultima consultazione 6-6-2016.
- CERI. *Hazard assessment report. Acetaldehyde*. Tokyo: Chemicals Evaluation and Research Institute; 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.cerij.or.jp/ceri_en/hazard_assessment_report/pdf/en_75_07_0.pdf; ultima consultazione 6-6-2016.
- Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014;16(6):655-62.
- Ducos P, Gaudin R, Bel J, Maire C, Francin JM, Robert A, Wild P. Trans,trans-muconic acid, a reliable biological indicator for the detection of individual benzene exposure down to ppm level. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:309-313.
- Ehlers A, Morris C, Krasowski MD. A rapid analysis of plasma/serum ethylene and propylene glycol by headspace gas chromatography. *Springerplus* 2013; 2(1):203.
- ECHA, *Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2012.
- EMA-Committee for Human Medicinal Products (CHMP). *Background review for the excipient propylene glycol*. EMA/CHMP/334655/2013. London: European Medical Agency; 2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500177937.pdf; ultima consultazione 6-6-2016.
- Europa. Decisione di Esecuzione (UE) 2016/586 della Commissione del 14 aprile 2016 sulle norme tecniche per il meccanismo di ricarica delle sigarette elettroniche. *Gazzetta Ufficiale Europea* L 101/16 del 16 aprile 2016.

- Europa. Direttiva 2011/65/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'8 giugno 2011 sulla restrizione dell'uso di determinate sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L174/88 del 01.07.2011.
- Europa. Direttiva 2014/35/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 26 febbraio 2014 concernente l'armonizzazione delle legislazioni degli Stati membri relative alla messa a disposizione sul mercato del materiale elettrico destinato a essere adoperato entro taluni limiti di tensione. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 96/357 del 29.03.2014.
- Europa. Direttiva 2014/30/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 26 febbraio 2014 concernente l'armonizzazione delle legislazioni degli Stati membri relative alla compatibilità elettromagnetica. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L96/79 del 29.03.2014.
- Farsalinos K, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5(2):67-86.
- Farsalinos KE, Gillman G, Poulas K, Voudris V. Tobacco-specific nitrosamines in electronic cigarettes: comparison between liquid and aerosol levels. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(8):9046-53.
- Florek E, Piekoszewski W, Wrzosek J. Relationship between the level and the time of exposure to tobacco smoke and urine nicotine and cotinine concentrations. *Pol J Pharmacol* 2003;55:97-102.
- Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25:91-101.
- Frost-Pineda K, Zedler BK, Oliveri D, Feng S, Liang Q, Roethig HJ. Short-term clinical exposure evaluation of a third-generation electrically heated cigarette smoking system (EHCSS) in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;52(2):104-10.
- Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218(1):169-180.
- Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, Prokopowicz A, Jablonska-Czapla M, Rosik-Dulewska C, Havel C, Jacob P 3rd, Benowitz N. Level of selected carcinogens and toxicant in vapour from electronic cigarette. *Tob Control* 2014;23(2):133-139.
- Grana R, Benowitz N, Glantz SA. *E-cigarettes a scientific review*. *Circulation* 2014;129(19):1972-1986.
- Hecht SS, Carmella SG, Kotandeniya D, Pillsbury ME, Chen M, Ransom BW, Vogel RI, Thompson E, Murphy SE, Hatsukami DK. Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res* 2015; 17(6):704-709.
- Hecht SS. Human urinary carcinogen metabolites: biomarkers for investigating tobacco and cancer. *Carcinogenesis* 2002;23(6):907-922.
- Ifegwu C, Osunjaye K, Fashogbon F, Oke K, Adeniyi A, Anyakora C. Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon exposure. *Biomark Cancer* 2012;4:7-17.
- Imbriani M, Fiorentino ML, Maestri L, Marsilio MG, Ghittori S. Indoor pollution and biological monitoring of volatile organic compounds (VOC). *G Ital Med Lav* 1996;18(4- 6):151-160.
- IARC. *Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans v. 92).
- Italia Decreto Legislativo 16 gennaio 2008, n. 4. "Ulteriori disposizioni correttive ed integrative del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale". *Gazzetta Ufficiale* n. 24 del 29.01.2008 - Suppl. Ordinario n. 24/L
- Jongeneelen FJ. Benchmark guideline for urinary 1-hydroxypyrene as biomarker of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg* 2001;45(1):3-13.

- Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013;1291:48-55.
- Kim YH, Kim KH. A novel method to quantify the emission and conversion of VOCs in the smoking of electronic cigarettes. *Sci Rep* 2015;5:16383.
- Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, Goniewicz ML. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors-effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014;16:1319.
- Kulo A, Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R. Determination of Propylene Glycol in Low Volume Plasma and Urine Samples of Neonates by LC with Photodiode Array Detection. *Chromatographia* 2011;73:463-70.
- Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Exposure to Glycols and their renal effects in motor servicing workers. *Occup Med* 1995;45(5):259-62.
- Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Biological monitoring of occupational exposure to 1-methoxy-2-propanol. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997;694(1):93-8.
- Laugesen M. *Second safety report on the Ruyan® e-cigarette*. Christchurch, New Zealand: Health New Zealand Ltd; 2008a. Disponibile all'indirizzo: http://www.healthnz.co.nz/2ndSafetyReport_9Apr08.pdf; ultima consultazione 6-6-2016.
- Laugesen M. *Safety Report on the Ruyan® e-cigarette cartridge and inhaled aerosol*. Christchurch, New Zealand: Health New Zealand Ltd; 2008b. Disponibile all'indirizzo: <http://www.healthnz.co.nz/RuyanCartridgeReport30-Oct-08.pdf>; ultima consultazione 6-6-2016.
- Marco E, Grimalt JO. A rapid method for the chromatographic analysis of volatile organic compounds in exhaled breath of tobacco cigarette and electronic cigarette smokers. *J Chromatogr A* 2015;1410:51-9.
- Marrubini G, Coccini T, Maestri L, Manzo L. Effect of sorbic acid administration on urinary trans,trans-muconic acid excretion in rats exposed to low levels of benzene. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1799-806.
- Mascher DG, Mascher HJ, Scherer G, Schmid ER. High-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometric determination of 3-hydroxypropylmercapturic acid in human urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;750(1):163-9.
- McRobbie H, Phillips A, Goniewicz ML, Smith KM, Knight-West O, Przulj D, Hajek P. Effects of switching to electronic cigarettes with and without concurrent smoking on exposure to nicotine, carbon monoxide, and acrolein. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(9):873-8.
- Minet E, McEwan M, Errington G, Cheung F. 3-hydroxypropyl mercapturic acid interlaboratory method standardization to measure acrolein exposure in human urine. *Epidemiology* 2011;22(1):S230.
- Nagano T, Shimizu M, Kiyotani K, Kamataki T, Takano R, Murayama N, Shono F, Yamazaki H. Biomonitoring of urinary cotinine concentrations associated with plasma levels of nicotine metabolites after daily cigarette smoking in a male Japanese population. *Int J Environ Res Public Health* 2010;7(7):2953-2964.
- Nazaroff WW, Singer BC. Inhalation of hazardous air pollutants from environmental tobacco smoke in US residences. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004;14 Suppl 1:S71-7.
- Pérez-Ortuño R, Martínez-Sánchez JM, Fu M, Fernández E, Pascual JA. Evaluation of tobacco specific nitrosamines exposure by quantification of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in human hair of non-smokers. *Sci Rep* 2016;6:25043.
- Pezzagno G, Maestri L, Fiorentino ML. Trans,trans-muconic acid, a biological indicator to low levels of environmental benzene: some aspects of its specificità. *Am J Ind Med* 1999;35:511-8.

- Pluym N, Gilch G, Scherer G, Scherer M. Analysis of 18 urinary mercapturic acids by two high-throughput multiplex-LC-MS/MS methods. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(18):5463-76.
- Ponzoni L, Moretti M, Sala M, Fasoli F, Mucchietto V, Lucini V, Cannazza G, Gallesi G, Castellana CN, Clementi F, Zoli M, Gotti C, Braida D. Different physiological and behavioural effects of *e-cigarette* vapour and cigarette smoke in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(10):1775-86.
- Porter WH, Rutter PW. Improved GC-MS procedure for simultaneous measurement of ethylene glycol and glycolic acid. *Clin Chem* 2010;56:1900-2.
- Rossi AM, Guarnieri C, Rovesti C, Gobba F, Ghittori S, Vivoli G, Barale R. Genetic polymorphisms influence in benzene metabolism in humans. *Pharmacogenetics* 1999;9:445-51.
- Schettgen T, Musiol A, Kraus T. Simultaneous determination of mercapturic acids derived from ethylene oxide (HEMA), propylene oxide (2-HPMA), acrolein (3-HPMA), acrylamide (AAMA) and N,N-dimethylformamide (AMCC) in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008;22(17):2629-38.
- Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does *e-cigarette* consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013;23(1):25-31.
- SCOEL. *Formaldehyde. Draft document for public consultation.* Brussels: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits; 2015. Disponibile all'indirizzo: <https://circabc.europa.eu/sd/a/d44aedf4-8e61-47b4-96c6-91a6ff3139f7/2015-11-6v11%20REC125%20Formaldehyde%20stage%2040.20.pdf>; ultima consultazione 6-6-2016.
- SIVR. *Lista dei valori di riferimento 2011.* Pavia: Società Italiana Valori di Riferimento; 2011 Disponibile all'indirizzo: <http://associazione.squarespace.com/valori-riferimento/>; ultima consultazione 6-6-2016.
- Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, Luo W, Pankow JF. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. *Tob Control.* 2016. Disponibile all'indirizzo <http://tobaccocontrol.bmj.com/>; ultima consultazione 6-6-2016.
- Trikunakornwongs A, Kongtip P, Chantanakul S, Yoosook W, Loosereewanich P, Rojanavipart P. Assessment of nicotine inhalation exposure and urinary cotinine of tobacco processing workers. *J Med Assoc Thai* 2009;92 Suppl 7:S121-127.
- IRIS. *Chemical Assessment Summary National Center for Environmental Assessment.* Washinton, DC: U.S. Environmental Protection Agency - Integrated Risk Information System; 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epa.gov/iris>; ultima consultazione 6-6-2016.
- Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Kunugita N. Determination of carbonyl compounds generated from the electronic cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-Dinitrophenyl-hydrazine. *Anal Sci* 2013;29(12):1219-22.
- Verdina A, Galati R, Falasco G, Ghittori S, Imbriani M, Tomei F, Marcellini L, Zijno A, Del Vecchio V, Crebelli R. Metabolic polymorphisms and urinary biomarkers in subjects with low benzene exposure. *J Toxicol Environ Health* 2001;64:607-18.
- Weaver VM, Buckley T Groopman JD. Lack of specificità of trans,trans-muconic acid as a benzene biomarker after ingestion of sorbic acid-preserved foods. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2000;9:749-55.
- WHO. *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.* Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2010.
- Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 2001;58(10):649-55.
- Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:e57987.

- Yu DK, Sawchuk RJ. Gas-liquid chromatographic determination of propylene glycol in plasma and urine. *Clin Chem* 1983;29(12):2088-90.
- Yuan JM, Butler LM, Stepanov I, Hecht SS. Urinary tobacco smoke-constituent biomarkers for assessing risk of lung cancer. *Cancer Res* 2014;74(2):401-11.
- Zhu X, Tang F, Jun Yang J, Gao Y. Determination of acrolein-derived 3-hydroxypropylmercapturic acid in human urine using solid-phase extraction combined with molecularly imprinted mesoporous silica and LC-MS/MS detection. *Journal of the Chinese Chemical Society* 2014;61(2):227-32.

PRODUZIONE DI LIQUIDI DI RICARICA PER E-CIG: AZIONI DI CONTROLLO E AUTOCONTROLLO

Rosa Draisci (a), Carmelo Abenavoli (a), Carolina Ferranti (a), Luca Palleschi (a),
Laura Ciaralli (b), Paolo Stacchini (b)

(a) *Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità,
Roma*

Criteria per il controllo dei prodotti chimici e la rete dei laboratori per le attività di prova

Il Piano di controllo che si propone di realizzare in merito alle sigarette elettroniche deve essere conforme a quanto previsto dalla Direttiva 40/2014/UE e dal DL.vo 6/2016.

Tuttavia un modello di riferimento per la predisposizione di controlli potrebbe essere rappresentato dal Piano Nazionale di Controllo (PNC) REACH-CLP (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals – Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*).

Nel contesto generale di attuazione del Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH) e del Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP) in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele, gli Stati Membri sono tenuti ad instaurare un sistema di controlli ufficiali per la verifica del rispetto della conformità alle disposizioni della normativa citata come stabilito, rispettivamente, nell'art. 125 del Regolamento REACH e nell'art. 46 del Regolamento CLP.

Con l'Accordo Stato-Regioni del 29 ottobre 2009 (Rep. Atti n. 181/CSR) sono state stabilite le linee di indirizzo per sviluppare un armonico sistema di controlli compresa l'attività di monitoraggio con campionamenti e analisi. L'accordo prevede la pianificazione dei controlli ufficiali, attraverso l'emanazione annuale da parte dell'Autorità Competente nazionale del PNC e la strutturazione di una rete di laboratori a supporto di detti controlli che sia in grado di offrire una appropriata capacità analitica a livello nazionale, garantendo la qualità del dato, la dinamicità dell'offerta e risparmi economico-gestionali.

Il PNC sull'attuazione dei Regolamenti REACH e CLP, emanato dal Ministero delle Salute di concerto con le Regioni, sentito il Comitato Tecnico di Coordinamento (CTC), è predisposto con la collaborazione del Gruppo Tecnico Interregionale REACH-CLP (GTI REACH-CLP), con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la Rete dei laboratori di controllo in attuazione a quanto stabilito dall'Accordo Stato Regioni n. 88/CSR del 7 maggio 2015.

In Italia, il CSC-ISS è stato individuato quale Laboratorio Nazionale di Riferimento REACH-CLP (LNR REACH-CLP) per il coordinamento tecnico-scientifico della rete dei laboratori di controllo, in base al nuovo Accordo Stato-Regioni (Italia, 2015). L'Accordo che recepisce il "Protocollo tecnico nazionale (PTN) per la rete dei laboratori e le attività di campionamento e analisi di sostanze, miscele e articoli", costituisce il documento di riferimento per le attività di controllo della Rete. Tale documento definisce i criteri tecnico-scientifici e le modalità operative comuni per l'esecuzione dei controlli analitici ai fini di una attuazione armonizzata dei Regolamenti REACH e CLP.

In particolare nel Protocollo viene stabilita l'organizzazione del sistema attraverso la definizione dei criteri di individuazione dei laboratori della Rete e dei criteri per la programmazione delle attività di campionamento delle sostanze, delle miscele e degli articoli. Inoltre sono stabilite le modalità tecnico-operative per l'esecuzione dei controlli e i criteri per garantire l'armonizzazione delle prestazioni dei laboratori e l'assicurazione della qualità dei dati analitici (anche attraverso la partecipazione a circuiti interlaboratorio).

La Rete dei laboratori ha il compito di eseguire le seguenti tipologie di attività analitiche: a) controlli analitici per la verifica della conformità alle restrizioni dell'Allegato XVII del REACH; b) controlli derivanti dai progetti armonizzati dell'ECHA (*European Chemical Agency*); c) controlli individuati sulla base di specifiche necessità di carattere nazionale o regionale; d) monitoraggi e studi analitici promossi da ECHA (*pilot project*); e) controlli derivanti da eventuali Allerte nazionali ed europee (RAPEX).

I laboratori ufficiali di controllo che possono eseguire le analisi dei campioni prelevati durante le attività di controllo ufficiale sono individuati dalle Regioni e dalle Province autonome, nell'ambito della propria organizzazione e legislazione. Le Regioni o le Province autonome o l'Autorità competente nazionale, sulla base delle strutture analitiche già esistenti, individuano e promuovono anche centri analitici di eccellenza, interregionali o nazionali, che eseguono analisi di particolare complessità o correlate ad attività di controllo specifiche che non possono essere eseguite nei laboratori ufficiali di controllo territorialmente competenti.

Il Laboratorio nazionale di riferimento individuato, in base all'Accordo n.88/CSR del 2015, svolge attività tecnico-scientifiche di supporto alla Rete dei laboratori di controllo attraverso lo svolgimento delle seguenti attività:

- identificazione delle sostanze di interesse per la programmazione annuale, a livello nazionale, dei controlli;
- raccolta dei metodi di prova applicabili al controllo delle sostanze nei prodotti/matrici/materiali che ricadono nel campo di applicazione dei Regolamenti REACH e CLP, con particolare riferimento alla verifica di conformità alle restrizioni dell'allegato XVII del REACH;
- selezione dei metodi di prova in funzione della disponibilità delle seguenti tipologie di metodi: metodi di riferimento di cui all'allegato XVII del Regolamento REACH, ovvero, in mancanza di questi, metodi normati, emanati da un organismo di normazione internazionale, europeo o nazionale (ISO, CEN, UNI), ovvero, metodi pubblicati da organizzazioni tecniche rinomate oppure metodi sviluppati o adottati sulla base delle conoscenze scientifiche purché validati in conformità a protocolli scientifici riconosciuti a livello internazionale;
- raccomandazione dei metodi di prova selezionati ai laboratori di controllo e all'Autorità Competente REACH/CLP per i controlli sui prodotti contenenti le sostanze estremamente preoccupanti e considerate prioritarie;
- elaborazione dei piani di controllo analitico a livello nazionale, per la programmazione delle attività di campionamento da parte degli Organi di controllo, centrali e regionali, e delle attività di prova dei laboratori ufficiali. Nel piano vengono definite le attività di campionamento e di prova, la tipologia delle matrici, i parametri da ricercare, i metodi di prova e le relative tecniche analitiche e i laboratori di controllo ufficiale e/o centri analitici di eccellenza interregionali/nazionali che hanno dato la propria disponibilità per le attività di prova;
- sviluppo e validazione di nuovi metodi di prova laddove non siano disponibili metodi idonei al controllo di specifiche sostanze nelle matrici/prodotti indicati nei piani annuali;
- trasferimento dei metodi e delle relative procedure di campionamento e analisi ai laboratori della rete;

- organizzazione di circuiti interlaboratorio, laddove tali circuiti non siano già stati organizzati da Enti deputati/accreditati, anche ai fini della qualificazione dei laboratori della rete;
- elaborazione di linee guida in materia di qualità dei dati, con particolare riferimento agli aspetti tecnico-scientifici correlati alla stima dell'incertezza di misura e alla valutazione dei risultati associati all'incertezza di misura rispetto ai limiti.

Criteria per la selezione dei metodi di prova e protocolli di validazione

I criteri di scelta dei metodi di prova sono definiti nella norma internazionale sul funzionamento dei laboratori di prova (UNI CEI EN ISO/IEC 17025), che prevede l'uso di metodi di prova che soddisfino le esigenze del cliente e che siano appropriati per le prove da eseguire. Il laboratorio deve utilizzare preferibilmente i metodi pubblicati nelle norme internazionali, regionali (europee) o nazionali. Qualora il cliente non specifichi il metodo da utilizzare, il laboratorio deve selezionare i metodi appropriati pubblicati sia su norme internazionali, regionali o nazionali, da organizzazioni tecniche rinomate, sia su pubblicazioni o riviste scientifiche specializzate, sia come specificato dal costruttore delle apparecchiature. Metodi sviluppati dal laboratorio o adottati dal laboratorio possono essere utilizzati se sono appropriati per l'uso previsto e se sono validati. Il laboratorio deve confermare che può correttamente eseguire i metodi normalizzati prima di metterli in opera per le prove. Qualora sia necessario fare ricorso a metodi non normalizzati, questi devono essere oggetto di un accordo con il cliente e devono comprendere una chiara specifica dei requisiti del cliente e dello scopo della prova.

Il laboratorio deve validare i metodi sviluppati al proprio interno, i metodi non normalizzati, i metodi normalizzati e ufficiali che sono stati utilizzati al di fuori del proprio campo di applicazione o modificati significativamente dal laboratorio oppure che non riportino una adeguata validazione (caratteristiche di prestazione del metodo non presenti o non esaustive). La validazione deve essere estesa in modo da soddisfare le esigenze di una data applicazione o campo di applicazione e comprende la specifica dei requisiti, la determinazione delle caratteristiche dei metodi, un controllo che i requisiti possano essere soddisfatti utilizzando il metodo e una dichiarazione relativa alla idoneità allo scopo. A tale scopo il laboratorio deve definire i requisiti dei metodi di prova nella fase precedente agli studi di validazione e può a tal fine utilizzare quanto specificato in norme, leggi, decreti, decisioni, Direttive e Regolamenti UE, parametri di prestazione di metodi di riferimento, linee guida nazionale o internazionali, criteri fissati dalla direzione del laboratorio in base alle esigenze del cliente o di mercato.

I metodi di prova sviluppati dal laboratorio, sono metodi messi a punto o adottati dal laboratorio sulla base di conoscenze desunte dalla letteratura scientifica e/o dall'esperienza pratica. I metodi di prova sviluppati dal laboratorio devono essere interamente validati indicando, ove possibile, tutti i parametri che descrivono le caratteristiche del metodo analitico (punto 5.4.5.3 della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025). Le grandezze caratteristiche che definiscono le prestazioni di un metodo analitico sono: selettività/specificità, sensibilità, limite di rilevabilità (*Limit of Detection*, LOD), limite di quantificazione (*Limit of Quantification*, LOQ), intervallo di lavoro e intervallo di linearità, precisione (ripetibilità e riproducibilità), esattezza/recupero, robustezza e incertezza di misura. Spesso la valutazione di tutti questi parametri è estremamente difficoltosa, pertanto il laboratorio deve scegliere e valutare quali siano le grandezze significative per il metodo analitico che si accinge a validare.

Relativamente all'incertezza di misura, la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 richiede inoltre che il laboratorio implementi procedure per la stima dell'incertezza dei propri risultati e dichiarare l'incertezza di misura nel rapporto di prova quando tale informazione può essere rilevante ai fini delle decisioni che devono essere prese in base al risultato ottenuto. In particolare l'incertezza di misura del risultato deve essere dichiarata quando ciò influisce sulla validità o sull'applicazione dei risultati di prova (quando, anche in assenza di limite di legge, il risultato dissociato dall'incertezza di misura condiziona un iter decisionale), quando le istruzioni del cliente lo richiedono, quando l'incertezza ha influenza sulla conformità ad un limite specificato. L'incertezza di misura è definita come un parametro non negativo che caratterizza la dispersione dei valori di una grandezza attribuiti ad un misurando, sulla base delle informazioni utilizzate. In altri termini, l'intervallo di incertezza di misura fornisce indicazioni sulle prestazioni del metodo nel laboratorio.

L'incertezza di misura deve essere espressa come incertezza estesa nelle stesse unità di misura del risultato di prova: conformemente al documento EA-4/16, deve essere riportata una dichiarazione relativa al livello di fiducia e al fattore di copertura utilizzato per il calcolo dell'incertezza estesa (è generalmente accettato utilizzare un fattore di copertura $k=2$ che per una distribuzione normale fornisce un livello di fiducia del 95%).

La stima dell'incertezza di misura ha importanti implicazioni nell'interpretazione dei risultati analitici soprattutto in presenza di un limite di legge. In generale l'interpretazione del risultato accompagnato dall'incertezza di misura ai fini del confronto con limiti di legge dovrebbe essere quanto più possibile uniforme, per garantire l'applicazione univoca delle normative a livello nazionale e internazionale, in particolare per quanto riguarda la protezione della salute dei consumatori e la libera circolazione delle merci.

La norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 a tal proposito specifica che i rapporti di prova devono contenere per l'interpretazione dei risultati di prova, quando pertinente, una dichiarazione circa la conformità/non conformità ai requisiti e/o alle specifiche.

In assenza di disposizioni specifiche, non è tuttavia possibile applicare un criterio generale per l'interpretazione del risultato rispetto alla dichiarazione (o meno) di conformità con un limite. L'interpretazione del risultato dovrà tenere conto delle particolari situazioni, del contesto legislativo e dei rischi associati con le decisioni prese. Indicazioni generali a questo riguardo sono contenute nella linea guida ILAC-G8:03/2009. L'interpretazione del risultato non genera dubbi quando questo associato all'intervallo di incertezza della misura è al di sopra o al di sotto del limite di legge. Nei casi in cui il risultato sia superiore al limite di legge e questo sia contenuto nell'intervallo di incertezza associato al risultato o il risultato sia inferiore al limite di legge e questo sia contenuto nell'intervallo di incertezza associato al risultato, non è possibile esprimere un giudizio di conformità o non conformità con il livello di fiducia e il fattore di copertura adottati per il calcolo dell'incertezza estesa. In tali casi la situazione può comunque richiedere l'adozione di un criterio decisionale: l'entità del rischio associato al criterio decisionale è determinata dall'incertezza di misura associata al risultato.

In assenza di metodi di prova ufficiali e/o normati per la ricerca e determinazione di ingredienti (nicotina) e contaminanti (aldeidi e composti organici volatili (COV), idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e metalli) nei liquidi di ricarica per *e-cig* e nel vapore da essi generato, nell'ambito del progetto CCM 2013 "Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica", sono stati sviluppati metodi di prova idonei allo scopo e validati in accordo alla norma sul funzionamento dei laboratori UNI CEI EN ISO/IEC 17025 "Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura") e ad altre norme di settore riconosciute a livello internazionale.

Controllo di qualità e i circuiti interlaboratorio

L'organizzazione di circuiti interlaboratorio costituisce per l'LNR REACH-CLP un'importante attività di supporto per la rete di laboratori afferenti al sistema dei controlli ufficiali avente per obiettivo la verifica e l'armonizzazione delle prestazioni dei laboratori designati per le analisi ufficiali; tale attività assume particolare significato alla luce delle problematiche correlate inevitabilmente a metodologie analitiche non consolidate e di recente introduzione.

La partecipazione a circuiti interlaboratorio può fornire inoltre un indispensabile strumento atto a consentire una valutazione periodica e indipendente delle prestazioni tecniche di un laboratorio e a garantire la validità delle misurazioni e l'accuratezza dei risultati prodotti sulla base di criteri statistici prefissati.

Un'analisi olistica dei dati ottenuti a conclusione di un circuito interlaboratorio consente la raccolta di una serie di informazioni di ritorno (feedback) che possono contribuire al miglioramento delle attività di laboratorio e ai processi di armonizzazione metodologica tipicamente devoluti alle attività di un LNR. La partecipazione ad un circuito interlaboratorio offre inoltre ai laboratori partecipanti uno strumento oggettivo a garanzia della tracciabilità del dato nei confronti di parti terze (clienti, fornitori, Enti di controllo, Enti di accreditamento o Autorità di regolamentazione).

A tale scopo saranno pianificati e organizzati circuiti che possano riprodurre e simulare le attività analitiche che prevedono la determinazione di analiti d'interesse a concentrazioni predefinite su matrici il più possibile simili ai prodotti commercializzati.

Criteri per il piano di campionamento dei prodotti

I Piani definiscono nell'ambito delle attività di controllo, i metodi di individuazione delle imprese, che comprendono la definizione del *target group*, i criteri di priorità e le fonti utilizzabili per l'individuazione delle imprese, nonché le modalità di campionamento e le procedure di analisi.

Il Piano nazionale di controllo, nell'ambito delle attività di controllo in base anche ai Progetti REACH-EN-FORCE e Progetti pilota adottati dal Forum dell'ECHA, come sopra riportato, potrebbe rappresentare un modello per il Piano di campionamento e controllo per i liquidi di ricarica e la sigaretta elettronica.

Il Piano che si propone potrebbe tenere conto dei seguenti punti:

- indicazioni provenienti dall'ECHA, dalla Commissione europea o da altri organismi europei competenti in materia come il *Chemical Legislation European Enforcement (CLEEN)*;
- risultati delle attività di controllo degli anni precedenti, anche in termini di settori produttivi ritenuti prioritari in ragione dell'utilizzo della sigaretta elettronica;
- conoscenze epidemiologiche e analisi del contesto territoriale e ambientale al fine di individuare risposte adeguate ai bisogni di salute e tutela dell'ambiente individuati dai piani regionali o provinciali;
- analisi di rischio delle attività che insistono su un territorio al fine di individuare una graduazione degli interventi attraverso l'identificazione di priorità delle attività di controllo;

- priorità agli interventi di controllo aventi evidenza di efficacia al fine di condurre azioni che diano risultati in termini di miglioramento della salute, dell'ambiente e della sicurezza dei cittadini e dei lavoratori;
- indicazioni provenienti dai Centri Antiveneni (CAV).

Il Piano dovrebbe contemplare almeno le seguenti informazioni:

- individuazione delle priorità di controllo per l'attuazione della normativa specifica applicabile;
- numero minimo dei controlli;
- eventuale ripartizione delle attività di controllo sull'area geografica di applicazione che può comprendere tutto o parte del territorio nazionale;

I Piani definiscono nell'ambito delle attività di controllo, compreso il campionamento e le analisi, i metodi di individuazione delle imprese, che comprendono la definizione del *target group*, i criteri di priorità e le fonti utilizzabili per l'individuazione delle imprese.

Le fonti utilizzabili per l'individuazione delle imprese da sottoporre a controllo possono essere individuate sulla base delle seguenti fonti e criteri:

- registro delle imprese delle Camere di Commercio;
- indicazioni provenienti dai CAV;
- elenco delle imprese trasmesse dall'Autorità Competente (AC) nazionale;
- elenco delle imprese fornite dalla Agenzia delle Dogane;
- banca dati dei prodotti del tabacco.

La tipologia di sostanze verso cui orientare le attività di controllo:

- sostanze in quanto tali o contenute in miscele o articoli classificate come cancerogene, mutagene, reprotossiche, sensibilizzanti o identificate ai sensi dell'art. 59 del Regolamento REACH (<http://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table>: *Substances of Very High Concern-SVHC* e allegato XIV), o individuate nell'ambito delle restrizioni di cui all'allegato XVII del Regolamento REACH;
- sostanze potenzialmente presenti in articoli destinati al consumatore finale, con particolare attenzione alle categorie più sensibili quali ad esempio lattanti, bambini, adolescenti, donne in gravidanza e/o destinati ad essere utilizzati da un elevato numero di persone;
- sostanze potenzialmente presenti in processi industriali largamente diffusi nel territorio.

I controlli in materia dovrebbero consistere in:

- verifica della conformità con gli obblighi previsti dalla normativa vigente in materia;
- verifica della conformità delle SDS (Schede Di Sicurezza) (Allegato II al Regolamento REACH, come modificato dal Regolamento 2015/830);
- verifica degli obblighi generali di classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele (Regolamento CLP o DL.vo 65/2003);
- verifica degli obblighi di notifica all'ECHA (art. 40 Regolamento CLP);
- verifica della conformità con gli obblighi di conservazione delle informazioni (art. 36 Regolamento REACH e art. 49 Regolamento CLP).

Le Autorità competenti per i controlli delle Regioni e Province autonome (PA) d'intesa con l'Autorità per i controlli in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele, potranno programmare il numero e la tipologia dei campionamenti per i controlli, sulla base delle specificità territoriali.

Alla luce dei risultati del Progetto CCM 2013 "Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica" e dei criteri per la dichiarazione di conformità specificati nei Regolamenti REACH e CLP, e in base al DL.vo 6/2016, è possibile definire un Piano di campionamento e controllo per i liquidi di ricarica per sigaretta elettronica che, senza escludere altre sostanze in base

alla normativa vigente e ad allerte, dovrebbe comprendere la ricerca di benzene, toluene, metalli pesanti (arsenico cromo, cadmio piombo nichel e manganese), aldeidi (acetaldeide, formaldeide e acroleina) IPA (benzo[a]pirene, benzo[a]antracene, dibenzo[a,h]antracene, benzo[b]fluorantene e naftalene), nicotina e alcaloidi della nicotina. Non essendo disponibili metodi di riferimento (all. XVII del REACH) o altri metodi ufficiali o normati, i metodi di prova sono stati sviluppati e validati internamente dalle unità operative coinvolte nel Progetto CCM 2013.

Le unità operative afferenti all'ISS, alla Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale delle Marche (ARPAM) e all'Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Sud Est, che si sono fatte carico delle attività sperimentali del Progetto, hanno messo a punto i metodi per la determinazione di aldeidi, benzene, toluene, etilbenzene, xileni, idrocarburi policiclici aromatici, metalli e nicotina e sostanze correlate nei liquidi di ricarica per sigaretta elettronica utilizzando tecniche cromatografiche HPLC *High Performance Liquid Chromatography* e GC (*Gas Chromatography*) con rivelatore MS-MS (*Mass Spectrometry tandem*) e UV/FLD (*UltraViolet/Fluorescence Detection*). I metodi innovativi validati rappresentano, in mancanza di metodi ufficiali e di metodi normati, idonei metodi per il controllo. I metodi messi a punto dalle Unità operative del Progetto CCM saranno resi disponibili ai laboratori di controllo tramite la pubblicazione di uno specifico manuale operativo.

Azioni di autocontrollo

Procedure

Ai fini dell'autocontrollo si riportano alcune attività finalizzate a garantire la standardizzazione e sicurezza dei processi. Tali procedure possono essere integrate con attività di prevenzione in relazione ai processi e alle procedure. A tale riferimento, si raccomanda ad esempio la separazione delle filiere produttive relative ai liquidi di ricarica contenenti nicotina da quelle per la produzione di liquidi di ricarica senza nicotina.

Pulizia e disinfezione

Devono essere indicati i prodotti utilizzati per la pulizia e sanificazione (detergenti, disinfettanti, ecc.). Devono essere inoltre riportate le operazioni di sanificazione e la cadenza in cui vengono eseguite con la debita registrazione.

Approvvigionamento di acqua

Devono essere indicate le tipologie di acqua usate per la produzione (acqua deionizzata, acqua distillata o altro).

Smaltimento dei rifiuti

Il responsabile dell'autocontrollo si accerta che i rifiuti delle preparazioni siano temporaneamente conservati in contenitori con coperchio richiudibile e allontanati dai locali di preparazione e dalle aree esterne con cadenza giornaliera.

Controllo dei fornitori

L'azienda garantisce la rintracciabilità dei prodotti utilizzati attraverso l'elenco dei fornitori con le relative forniture conservando altresì bolle di consegna, fatture, scontrini.

Ad ogni consegna si effettuano i seguenti controlli:

- *controllo delle condizioni di trasporto*: temperatura, pulizia del mezzo, ordine, separazione delle materie prime;
- *controllo del prodotto*: integrità della confezione, data di scadenza, stato organolettico.

Qualora le condizioni di trasporto o la merce non siano conformi a quanto previsto dalla disposizioni o dai capitolati, i prodotti devono essere respinti .

Controllo del processo produttivo

La gestione dello stoccaggio delle materie prime va eseguita avendo cura di verificare che i tempi medi di conservazione e le date di scadenza non siano superati.

Nella Tabella 1, per ogni fase produttiva, si riportano sinteticamente il rischio ad esse associato, le azioni preventive, i limiti, la frequenza e la tipologia dei controlli da effettuare e le eventuali azioni correttive da intraprendere.

Tabella 1. Gestione del processo produttivo dei liquidi di ricarica delle e-cig

Rischio	Azione preventiva	Limiti	Controllo e frequenza	Azione correttiva
Ricezione materie prime				
Contaminazione chimica	Corretta gestione dei Fornitori Documentazione di conformità del prodotto	Di legge Integrità delle confezioni Assenza segni esteriori	Ispezione visiva e sensoriale su ogni partita acquistata Controllo documentazione	Rifiuto del prodotto
Stoccaggio e conservazione materie prime				
Contaminazione chimica e particellare	Rispetto tempi e temperature di conservazione Rispetto norme igieniche Separazione dei prodotti di origine diversa	Integrità delle confezioni Assenza segni esteriori Temperature di conservazione	Ispezione visiva Registrazione giornaliera della temperatura	Scarto del prodotto Interventi straordinari di manutenzione
Trattamento, preparazione e assemblaggio liquidi per e-cig				
Contaminazione chimica e particellare	Formazione del personale Rispetto norme Igieniche Separazione tra preparazioni diverse	Assenza segni esteriori di contaminazione	Ispezione visiva e sensoriale ad ogni lavorazione	Scarto del prodotto o di parte di esso Formazione supplementare
Stoccaggio e conservazione prodotto finale				
Contaminazione chimica e particellare	Rispetto tempi e temperature di conservazione Rispetto norme igieniche	Tempi di conservazione Temperatura e conservazione	Ispezione visiva Registrazione giornaliera delle temperature	Eliminazione totale o parziale del prodotto o ritrattamento Manutenzione straordinaria degli impianti
Vendita				
Contaminazione chimica	Rispetto norme igieniche Formazione del personale Rispetto procedura di somministrazione	Di legge Integrità delle confezioni Assenza segni esteriori	Ispezione visiva	Eliminazione del prodotto Formazione supplementare

Di seguito, in Figura 1, vengono schematicamente riportate le azioni preventive e correttive associate ad ogni fase del ciclo produttivo.

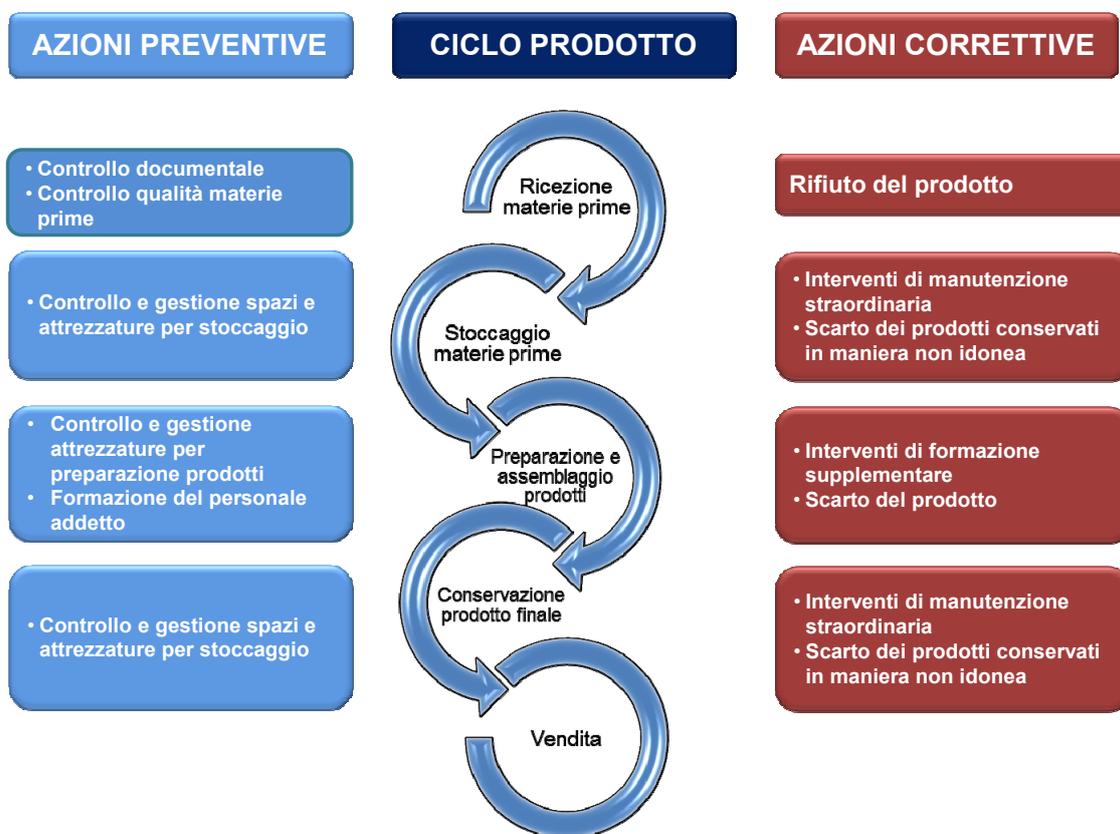


Figura 1. Azioni preventive e correttive associate alle fasi del ciclo produttivo

Descrizione delle attività aziendali ai fini dell'autocontrollo

Per la descrizione delle attività aziendali in materia di autocontrollo, va elaborata una scheda riassuntiva contenente le informazioni principali relative all'impresa e alle attività svolte:

- nome e ragione sociale dell'impresa;
- titolare/rappresentante legale;
- indirizzo della sede;
- partita IVA;
- tipologia di attività svolte (es. preparazione liquidi per sigaretta elettronica).

Inoltre va redatta dal responsabile aziendale un'altra scheda per le autorizzazioni aziendali che costituisce la base per l'organizzazione del Piano di autocontrollo e che deve riportare:

- nome del responsabile aziendale dell'autocontrollo;
- dicitura "Il presente documento è stato elaborato dal responsabile aziendale dell'autocontrollo ed è conservato presso la sede dell'impresa, insieme alla documentazione utile a garantire il rispetto delle procedure di autocontrollo".

L'azienda deve anche specificare se gestisce in proprio le attività di autocontrollo o usufruisce di servizi di assistenza tecnica relativi alle procedure di autocontrollo da parte di terzi, specificandone il nome.

L'azienda è obbligata a indicare materie prime/ingredienti che utilizza per le preparazioni di liquidi di ricarica per la sigaretta elettronica.

L'azienda deve inoltre distinguere le tipologie di locali e/o aree deputate alle diverse fasi produttive:

- stoccaggio delle materie prime;
- preparazione dei liquidi di ricarica;
- stoccaggio dei liquidi di ricarica;
- conservazione dei prodotti (sia materie prime che liquidi) in frigoriferi, congelatori, ecc.

Bibliografia

Europa. Direttiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 3 aprile 2014 sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 127/1 del 29.4.2014

Europa. Regolamento (CE) 1272/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 353/1 del 31.12.2008

Europa. Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il Regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE)n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 136/3 del 29.5.2007.

Italia. Conferenza Stato-Regioni del 07.05.2015: Accordo, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, concernente il Protocollo tecnico nazionale per la rete dei laboratori e le attività di campionamento e analisi di sostanze, miscele e articoli riguardanti il controllo ufficiale in applicazione a quanto previsto all'allegato A, paragrafo 10, dell'accordo Stato-Regioni del 29 ottobre 2009 (Rep. Atti n. 181/CSR) nell'ambito del regolamento (CE) n. 1907/2006 (REACH) e del regolamento (CE) 1272/2008 (CLP). Repertorio Atti n.: 88/CSR del 07.05.2015.

Italia. Decreto legislativo del 12 gennaio 2016, n. 6. Recepimento della direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale*, n. 13 del 18 gennaio 2016.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre, 14° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2016