

SCENARI DI ESPOSIZIONE E VALUTAZIONE DEL RISCHIO

Raffaella Cresti, Leonello Attias
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Prodotti Cosmetici e Protezione del Consumatore,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Principi generali

Il Regolamento (UE) 528/2012 (1), noto come BPR (*Biocidal Products Regulation*) stabilisce che per i prodotti biocidi immessi sul mercato, e per tutti i principi attivi in essi contenuti, debbano valutati i rischi connessi all'uso del prodotto. La valutazione dei rischi è pertanto necessaria sia per l'approvazione di un principio attivo nell'elenco dell'Unione sia per l'autorizzare di un prodotto biocida, che contiene il principio attivo già iscritto in suddetto elenco.

Il processo definito di "valutazione dei rischi" ha l'obiettivo di identificare le condizioni di uso sicuro in funzione delle modalità di impiego proposte per il prodotto biocida, tale valutazione si compone di quattro fasi:

- *Identificazione dei pericoli*
definisce le capacità intrinseche di una sostanza chimica di causare effetti dannosi;
- *Determinazione della relazione quantitativa dose (concentrazione)/ risposta (effetto)*
rappresenta la stima del rapporto tra la dose di esposizione e l'incidenza (o gravità) dell'effetto (eco-)tossicologico;
- *Valutazione dell'esposizione*
determinazione quantitativa di sostanza a cui l'uomo e l'ambiente possono essere prevedibilmente esposti;
- *Caratterizzazione del rischio*
stima l'incidenza con cui possono verificarsi degli effetti avversi sulla popolazione esposta a seguito di un'esposizione reale o prevedibile.

Pertanto, la metodologia per la valutazione del rischio è definita come la combinazione tra queste quattro fasi. In particolare, la stima dell'esposizione umana rappresenta un elemento fondamentale nel processo di valutazione del rischio per la salute umana e richiede la quantificazione dei livelli attesi di esposizione sia per gli utilizzatori diretti di un prodotto che per altre categorie di popolazione, potenzialmente esposte a seguito del suo utilizzo.

La valutazione dell'esposizione è un processo a più livelli, cosiddetto "processo iterativo" (*tiered approach*). Il processo iterativo prevede che la stima dei livelli di esposizione per uno scenario venga effettuata a partire da assunzioni di *default* piuttosto conservative. Nel caso in cui da questa prima valutazione ne risulti un potenziale rischio, si procede con l'applicazione di opzioni di affinamento (*refinement*) e la valutazione viene modificata utilizzando dati basati sull'uso realistico del prodotto. L'obiettivo dell'intero *iter* è quello di identificare le condizioni di uso sicuro del prodotto. Nell'approccio iterativo l'esposizione viene inizialmente (Tier I) stimata considerando, ai fini di una maggiore cautela, un caso peggiore realistico (*realistic worst case*) in cui non si applicano le misure di riduzione dell'esposizione e si utilizzano valori di default forniti dai modelli di esposizione. Laddove, per un determinato uso a livello di Tier I si riscontri

un rischio inaccettabile la stima dell'esposizione viene affinata (Tier II) applicando dei fattori di riduzione dell'esposizione (es. dispositivi di protezione individuale, DPI). Se lo scenario di esposizione presenta ancora un potenziale rischio, il processo si conclude (Tier III) con l'utilizzo di dati di monitoraggio per la quantificazione dei livelli di esposizione.

Per la stima dell'esposizione è necessario identificare gli scenari di esposizione, che descrivono le condizioni e le caratteristiche di uso di un prodotto. Nel fare ciò è necessario innanzitutto distinguere tra scenari di esposizione primaria (o diretta) e scenari di esposizione secondaria (o indiretta). I possibili usi che possono comportare esposizione diretta e indiretta sono l'uso industriale, l'uso professionale e l'uso non professionale (es. consumatori) mentre l'esposizione indiretta invece può essere rilevante anche per la popolazione generale (*general public*). A seconda del tipo di utilizzo e della tipologia di utilizzatore sarà necessario sviluppare uno o più scenari di esposizione.

Costruzione di uno scenario di esposizione

Lo scenario di esposizione descrive le modalità di impiego di una sostanza (o prodotto) e le misure atte a garantirne l'uso sicuro. Per la costruzione di uno scenario, e la conseguente stima dei livelli attesi, è necessario conoscere alcune informazioni in merito alle caratteristiche chimico-fisiche della sostanza, alle modalità di utilizzo e ai potenziali soggetti esposti. Questi dati e informazioni, definiti determinanti, sono disponibili nel fascicolo di valutazione presentato dai richiedenti all'Autorità Competente di valutazione (*evaluating Competent Authority*, eCA) e sono:

- dove e da chi viene usata la sostanza;
- caratteristiche della sostanza: stato fisico, tensione di vapore, polverosità (es. polvere, *pellet*);
- composizione del prodotto;
- eventuali impurezze rilevanti presenti all'interno della sostanza;
- come viene usata la sostanza, includendo una descrizione delle attività e dei *task* da cui deriva un'esposizione e delle quantità utilizzate per ciascun impiego;
- natura dell'esposizione: le condizioni operative, tra cui il tipo, la frequenza e la durata sia dei *task* che dell'esposizione;
- le misure di gestione del rischio (tecniche/personale) sono (o devono essere) usate durante le attività svolte. Includendo le informazioni per dimostrare che i DPI consigliati sono adatti, e mantenuti correttamente, e vengono usati come ultima ratio (altre opzioni di controllo vanno utilizzate per quanto possibile);
- raccomandazioni in merito alla corretta applicazione degli appropriati sistemi di gestione che assicurino le misure volte a limitare o evitare l'esposizione (es. la durata dell'esposizione è ridotto al minimo e DPI viene correttamente usato).

Identificazione delle categorie di popolazione potenzialmente esposta

Per lo sviluppo di uno scenario di esposizione è necessario individuare tutte le possibili categorie di popolazione esposte ad un singolo uso, al fine di valutarne i possibili rischi associati. Le popolazioni che possono essere esposte a seguito di un uso diretto o indiretto dei prodotti biocidi sono:

- utilizzatori industriali e professionali;
- utilizzatori non professionali (consumatori);
- popolazione generale (adulti, infanti, bambini).

Gli utilizzatori industriali o professionali sono utenti che entrano in contatto con il biocida durante la loro attività professionale. In generale, l'utente professionale è soggetto alle normative sulla tutela dei lavoratori (2) e ad un rischio controllato anche attraverso l'applicazione di misure di controllo del rischio e dell'uso dei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI). Per i lavoratori con conoscenze e competenze limitate nel gestire le sostanze pericolose, come nel caso di uso non abitualmente richiesto, le condizioni di esposizione potrebbero essere simili a quelle degli utenti non professionali. Una particolare categoria di utilizzatori professionali è rappresentata dagli utenti professionali qualificati: lavoratori con conoscenze e capacità specifiche nel manipolare particolari tipologie di prodotto che richiedono modalità di utilizzo con una frequenza e/o una durata maggiore (es. *pest control operator*).

L'utente non professionale è un membro del pubblico che può in primo luogo essere esposto ai biocidi utilizzando un prodotto di consumo. Il consumatore è improbabile che sia informato sulle misure da adottare per il controllo dell'esposizione, o che possa seguire esattamente le istruzioni all'uso. Inoltre, l'uso non professionale dovrebbe mostrare una frequenza e/o una durata di utilizzo inferiore. È opportuno ricordare che per gli utenti non professionali l'uso dei DPI per il controllo dell'esposizione risulta molto limitato e che per i consumatori tale uso è consentito solo se fortemente raccomandato dal produttore e fornito insieme al prodotto.

Infine, la popolazione generale è costituita da quei soggetti che possono essere esposti, anche in modo non consapevole, al biocida attraverso le diverse vie di esposizione senza che siano essi stessi ad utilizzare il prodotto.

Esposizione primaria (diretta) ed esposizione secondaria (indiretta)

Individuate le categorie di esposti, è necessario definire il tipo di esposizione per comprendere come la popolazione entra in contatto con il prodotto in termini di esposizione diretta o indiretta.

In particolare, l'esposizione diretta ha luogo nel momento in cui l'individuo utilizza in prima persona il biocida. Gli scenari di esposizione primaria per i biocidi fanno riferimento a tre distinte fasi di utilizzo:

- *Mixing&loading* (miscelazione e di carico): riguarda le attività che coprono la fornitura e manipolazione di grandi quantitativi di prodotto pronto all'uso e di prodotto concentrato; la diluizione di concentrati e/o l'introduzione del prodotto in un dispositivo/apparecchiatura per l'applicazione.
- *Application* (applicazione): riguarda tutti gli usi del biocida, compresa l'applicazione a mano, con strumenti portatili, per immersione, attraverso *spraying*. Questa fase di utilizzo può comportare l'esposizione di persone presenti durante l'applicazione del prodotto (esposizione secondaria).
- *Post-application* (post applicazione): riguarda l'esposizione attraverso la pulizia e manutenzione delle attrezzature e degli strumenti del processo. L'esposizione secondaria è compresa nella fase di *post-application*.

Pertanto, lo scenario di esposizione sarà costituito, a seconda dei casi, da uno o più *task* e consentirà di stimare l'esposizione totale derivante dal contributo delle singole attività.

Esposizione secondaria (o indiretta) può aver luogo durante o dopo l'uso del biocida. Nel caso di utilizzatori professionali si distingue tra esposizione intenzionale ed esposizione accidentale. L'esposizione secondaria intenzionale è rappresentata da un'esposizione indiretta che si verifica durante la regolare attività lavorativa, come ad esempio il falegname esposto alla polvere di legno impregnato di un biocida. L'esposizione secondaria accidentale non si verifica necessariamente durante un'attività lavorativa, ma può essere successiva e causata a seguito dall'uso di un biocida, ad esempio durante il lavaggio degli abiti da lavoro contaminati.

È importante sottolineare come l'utilizzatore di un prodotto può essere soggetto contemporaneamente sia ad un'esposizione primaria che secondaria, mentre per il "non utilizzatore" (es. *general public*) può verificarsi la sola esposizione secondaria. In generale, i livelli di esposizione diretta risultano sempre superiori a quelli calcolati per le esposizioni secondarie. Tuttavia, a causa del comportamento specifico di alcune categorie di popolazione per alcune tipologie di prodotto può essere rilevante stimare i livelli di contaminazione derivanti da esposizioni secondarie, un esempio classico è rappresentato dai bambini che gattonano sulla superficie di un tappeto trattato con un biocida.

Vie di esposizione

Per l'elaborazione di uno scenario è anche importante individuare attraverso quali vie di esposizione il biocida entra in contatto con l'organismo umano. Le principali vie di esposizione sono: la via inalatoria, la via cutanea e quella orale. Il coinvolgimento di una o più vie è funzione sia della tipo di utilizzo che delle proprietà del prodotto in uso.

In linea generale, l'esposizione attraverso la via inalatoria avviene principalmente a seguito del rilascio di gas, vapori, aerosol (liquidi e solidi, inclusi fumi, polveri, fibre). La via inalatoria stima la quantità di sostanza che si concentra nella zona di respirazione ed è generalmente riportata come concentrazione media calcolata rispetto ad un periodo di riferimento. In particolare, l'esposizione cronica per i lavoratori è pari alla concentrazione calcolata durante un intero turno lavorativo (es. 8 ore) mentre per i consumatori viene calcolata nell'arco di un'intera giornata (es. 24 ore). Per esposizione acuta, la cui stima deve essere effettuata nel caso di effetti acuti o di esposizioni di durata breve o intermittenti, l'esposizione si calcola in un periodo della durata massima di 15 minuti.

Per la via cutanea la concentrazione viene calcolata o come esposizione potenziale, rappresentata dalla quantità di contaminante che si deposita sugli indumenti; oppure come esposizione reale data dalla quantità di contaminante che raggiungere la cute. Le principali vie principali di contaminazione che coinvolgono la cute sono:

- deposizione da aria;
- contatto diretto con il contaminante (immersione, spray);
- contatto con superfici contaminate;
- trasferimento di contaminante da mani ad altre parti del corpo;
- trasferimento dagli indumenti contaminati (in particolare delle mani durante la rimozione indumenti contaminati e/o DPI).

Infine, la via orale tiene conto del contributo derivante dall'esposizione attraverso l'ingestione diretta o associata alla presenza del biocida sulla cute o sugli indumenti contaminati che entrano in contatto con l'organismo attraverso il contatto mani-bocca, oppure mediante articoli trattati per contatto diretto o indiretto con la bocca (es. bambini). Negli ambienti di lavoro la contaminazione attraverso la via orale è controllabile mediante l'applicazione delle buone pratiche di igiene e, pertanto, non viene quindi considerata ai fini della valutazione dell'esposizione occupazionale.

Strumenti per la valutazione dell'esposizione

Nello stabilire il ruolo dell'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (*European Chemical Agency*, ECHA), il BPR (art. 76) si pone l'obiettivo di istituire un'Agenzia che fornisca orientamenti di natura tecnico-scientifica e strumenti per l'attuazione del regolamento stesso. Pertanto, l'ECHA, in collaborazione con gli Stati Membri e gli stakeholder coinvolti nel processo

di valutazione, ha predisposto una serie di linee guida e documenti di orientamento che garantiscano un approccio armonizzato e semplificato da parte di tutti i soggetti coinvolti. Il BPR sottolinea, infatti, come sia “necessario stabilire principi comuni per la valutazione e l’autorizzazione dei biocidi in modo da garantire un approccio armonizzato da parte delle autorità competenti”.

In particolare, per la valutazione dei rischi per la salute umana associati all’esposizione ai biocidi, è stata recentemente pubblicata sul sito dell’Agenzia la *Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Assessment & Evaluation* (3), linea guida che aggiorna e sostituisce la precedente e riporta i principi e i criteri da adottare nella valutazione dei rischi. La valutazione dei rischi è un processo costituito da una sequenza di azioni, a ciascuna delle quali la guida dedica una sezione di approfondimento:

1. valutazione degli effetti, che comprende:
 - a) identificazione del pericolo;
 - b) caratterizzazione del pericolo.
2. valutazione dell’esposizione;
3. caratterizzazione del rischio.

La *Guidance* si completa con un documento specifico per la valutazione dell’esposizione (4), che costituisce un manuale di applicazione pratica per guidare il valutatore nella scelta dei modelli da utilizzare in funzione del tipo di esposizione e delle caratteristiche del prodotto. L’obiettivo del manuale è quello di analizzare i molteplici modelli disponibili, evidenziandone le potenzialità e i limiti applicativi, fornendo così al valutatore un’indicazione sull’approccio valutativo da utilizzare a seconda dei casi in esame.

Il gruppo di lavoro dell’*Ad hoc working group - Human Exposure* (HEAdoc WG) istituito nell’ambito del *Working Group on Human Health* (WG HH) prepara e pubblica sul sito dell’ECHA documenti di orientamento (*Recommendations of the Ad hoc Working Group on Human Exposure*) su tematiche specifiche che possono emergere durante la discussione al WG HH nell’ambito del *peer-review* di una sostanza. Sul sito sono inoltre disponibili anche i documenti dello *Human Exposure Expert Group* (HEEG) che, in applicazione dei criteri stabiliti dalla precedente Direttiva 98/8/CE (*Biocidal Products Directive*, BPD) (5), operava in maniera analoga all’HEAdoc WG prima della sua costituzione.

Caratterizzazione dei rischi

Il BPR definisce il processo di caratterizzazione dei rischi come una:

“valutazione dell’incidenza e della gravità degli effetti negativi che possono verificarsi in una popolazione umana, negli animali o in matrici ambientali a seguito dell’esposizione reale o prevista a un qualsiasi principio attivo o a una sostanza che desta preoccupazione contenuta in un biocida. Tale valutazione può includere «la valutazione del rischio», ovvero la quantificazione di tale probabilità”.

Pertanto, in ambito BPR la caratterizzazione dei rischi rappresenta la valutazione dei rischi associati all’esposizione ad un principio attivo attraverso l’uso del prodotto biocida. Per la salute umana, tale processo si basa sul confronto tra gli *end-point* per gli effetti tossicologici critici, e i valori di riferimento che ne derivano (*Acceptable Exposure Level*, AEL), con i livelli di esposizione stimati per la modalità di impiego e lo scenario di esposizione proposto.

Laddove, per un determinato scenario di esposizione sia possibile identificare un effetto critico attraverso un valore soglia (es. *NO (Adverse) Effect Level*, NO(A)EL; o *Lowest (Adverse) Effect Level*, LO(A)EL oppure *Benchmark Dose*, BMD) e i dati di esposizione calcolati siano

affidabili, è possibile condurre una valutazione dei rischi quantitativa. In questi casi, il metodo prevede che, a seconda delle condizioni di uso e per ogni scala temporale di esposizione, venga derivato un valore di riferimento (*Acceptable Exposure Level*, AEL) da confrontare con i livelli di esposizioni attesi, di durata analoga.

In particolare, per i biocidi è richiesta la derivazione di un AEL acuto per esposizioni di breve durata, di al massimo 24 ore; un AEL a medio termine per esposizioni di durata inferiore ai sei mesi e un AEL a lungo termine per esposizioni superiori ai sei mesi. Linee guida (3) indicano quale *end-point* utilizzare in funzione del limite tossicologico di riferimento (es. AEL) da considerare nella valutazione dei rischi.

Pertanto, nella caratterizzazione dei rischi dovrà essere identificato l'AEL più appropriato e confrontato con il livello di esposizione calcolato, per il principio attivo contenuto nel prodotto, nella situazione di utilizzo rilevante. In un approccio quantitativo si deriva un rapporto di caratterizzazione dei rischi (esposizione/AEL) per ogni uso e durata di esposizione. Se tale rapporto è inferiore al valore uno il rischio è accettabile, in caso contrario il rischio non è accettabile e, se possibile, si procede con il *refinement*, modificando i determinanti dell'esposizione, o la valutazione del pericolo oppure adottando opportune misure di gestione dei rischi.

Nel caratterizzare i rischi connessi all'esposizione ad un biocida non sempre è possibile l'approccio quantitativo. In particolare, quando l'effetto critico rilevante non consente di ottenere un'informazione quantitativa in termini di relazione dose-risposta, gli AEL non possono essere derivati, e si deve, pertanto, procedere attraverso un approccio semi-quantitativo o qualitativo. È questo il caso dei biocidi i cui effetti tossici sono correlati alle proprietà di pericolo di effetti locali (es. corrosione o irritazione) oppure si manifestano attraverso effetti senza soglia (es. cancerogeni e mutageni).

Per gli effetti locali, il primo passaggio è rappresentato dall'individuazione delle opportune misure di mitigazione del rischio e condizioni operative che tengano conto delle caratteristiche di pericolo e che consentano di garantire il controllo del rischio. Nel caso di principi attivi cancerogeni e mutageni senza soglia, si applica un approccio semi-quantitativo derivando un valore di riferimento associato ad un livello di rischio minimo o "accettabile" (es. *Derived Minimum Effect Level*, DMEL). A livello internazionale, per la popolazione generale, viene considerato "accettabile" un tasso di incremento dell'insorgenza del tumore pari ad un caso su un milione di popolazione esposta per il tempo di vita. Per i lavoratori, il livello "accettabile" è pari ad un incremento dell'insorgenza del tumore di un caso su centomila di persone esposte per il tempo di vita (ponderato per il tempo di attività lavorativa). La linea guida (3) sottolinea, però, come il DMEL debba essere utilizzato per valutare il rischio residuo derivante dall'adozione di opportune misure di mitigazione del rischio e condizioni operative. Pertanto, lo scopo dell'approccio qualitativo o semi-quantitativo è quello di valutare la probabilità di evitare l'insorgere di effetti avversi durante l'implementazione delle condizioni operative e delle misure di mitigazione del rischio individuate e definite nello scenario di esposizione.

In conclusione, dagli esiti della caratterizzazione dei pericoli, da cui si derivano i valori di riferimento per una caratterizzazione dei rischi quantitativa (per effetti con soglia) o informazioni qualitative (es. classificazione dei pericoli) o stime semi-quantitative (es. DMEL), e dalla valutazione dell'esposizione è possibile effettuare una caratterizzazione dei rischi.

Bibliografia

1. Europa. Parlamento Europeo e Consiglio. Regolamento (UE) N. 528/2012 del 22 maggio 2012, relativo alla messa a disposizione sul mercato e all'uso dei biocidi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* n. L 167 del 27 giugno 2012.

2. Italia. Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81 “Attuazione dell’articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro” pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 30 aprile 2008 - Supplemento Ordinario n. 108
3. ECHA. *Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C; Version 4.0)*. Helsinki: European Chemicals Agency; 2017. Disponibile all’indirizzo <https://echa.europa.eu/it/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>; ultima consultazione 6/3/18
4. ECHA. *Biocides human health exposure methodology. First edition*. Helsinki: European Chemicals Agency. 2015. Disponibile all’indirizzo <https://echa.europa.eu/it/about-us/who-we-are/biocidal-products-committee/working-groups/human-exposure>; ultima consultazione 15/3/18.
5. Europa. Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e Consiglio del 16 febbraio 1998, relativa all’immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 123/1, 24 aprile 1998.