

# VALUTAZIONE DEL RISCHIO ASSOCIATO ALL'ESPOSIZIONE ATTIVA E PASSIVA A NICOTINA E A BENZENE RILASCIATI MEDIANTE L'UTILIZZO DI SIGARETTE ELETTRONICHE

Leonello Attias, Paola Di Prospero Fanghella, Domenico Spagnolo, Rosa Draisci  
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Introduzione

In tempi recenti sono stati immessi in commercio vari tipi di sigaretta elettronica (o e-cig, *electronic cigarette*), pensata per imitare la sigaretta convenzionale evitando gli effetti dannosi dovuti alla combustione del tabacco. La sigaretta elettronica, o ENDS (*Electronic Nicotine Delivery System*), infatti è costituita da un oggetto che contiene un "atomizzatore", una batteria, una cartuccia e un filtro.

A seguito dell'inalazione il flusso d'aria attiva una batteria e a ricaduta l'atomizzatore che vaporizza per riscaldamento la soluzione liquida contenuta nella cartuccia. Si possono utilizzare miscele contenenti nicotina a differenti concentrazioni oppure prive di nicotina.

La sigaretta può essere ricaricata sia sostituendo la cartuccia esaurita con una cartuccia nuova oppure ricaricando manualmente la cartuccia con il liquido per sigaretta elettronica, oppure utilizzando un serbatoio denominato "tank" ricaricabile.

Il liquido (miscela di sostanze) da vaporizzare è in genere costituito da glicerina, glicole propilenico, aromi (mentolo, vaniglia, liquirizia, caramello, svariati tipi di frutta, ecc.) e acqua e può eventualmente contenere nicotina a varie concentrazioni. Si può acquistare il liquido premiscelato oppure si possono acquistare separatamente i componenti base (glicole propilenico, glicerolo, soluzione contenente nicotina e aromi) e formare la miscela alle concentrazioni volute in base alle proprie esigenze.

Le sigarette elettroniche sono molto pubblicizzate, anche attraverso Internet, e in alcuni casi sono pubblicizzate come ausilio per smettere di fumare, poiché è possibile scalare nel tempo la quantità di nicotina che viene assunta, con la riduzione dell'astinenza da nicotina. A tale proposito sono in essere *trial* specifici (1) per effettuare una comparazione della sigaretta elettronica con altri strumenti di somministrazione della nicotina (2). Questa funzione non è stata ancora dimostrata scientificamente come è stato anche rilevato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel novembre del 2010.

È stato inoltre rivendicato l'uso delle sigarette elettroniche anche come metodo per ridurre i danni derivanti da fumo di seconda mano (fumo passivo), poiché ritenute emettere solo vapore e non sostanze prodotte dalla combustione. Per questo aspetto sono stati pubblicati studi che invece indicano un significativo rilascio di nicotina e particolato (3).

Le sigarette elettroniche sollevano preoccupazioni per la salute pubblica per una serie di motivazioni, tra le quali l'iniziazione al fumo di sigarette convenzionali a base di tabacco e di potenziale dipendenza della nicotina nei giovani (4-6).

## Nicotina: valutazione del rischio per l'esposizione attiva

### Stima dell'esposizione attiva a nicotina

Considerando le informazioni disponibili sui prodotti in commercio, è stata eseguita una stima dell'esposizione. Sono stati valutati gli scenari di esposizione relativi alle diverse concentrazioni di nicotina presenti nel liquido di ricarica e sono stati calcolati i livelli di esposizione per le diverse tipologie di utilizzatori (moderati, medi e forti), sia nel caso dell'adulto di 60 kg, sia dell'adolescente di 40 kg.

Ai fini della stima dell'esposizione sono state quindi considerate le informazioni disponibili sui manuali presenti nella confezione dell'articolo.

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 un contenuto di nicotina variabile, sulla base delle informazioni disponibili sui foglietti illustrativi presenti nella confezione dei dispositivi disponibili (Tabella 1), l'esposizione viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

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

**Tabella 1. Determinanti dell'esposizione umana alla nicotina presente nei prodotti in commercio**

Parametro	Simbolo	Quantità
Esposizione giornaliera (mg/kg/d)	D	
Quantità di liquido (g)	Ql	1
Aspirazioni totali (n.)	naT	400
Frazione nicotina	Fn	range 0,0009-0,036
Frazione respirata	Fr	0,5
Frazione assorbita	Fa	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)

Nella Tabella 2 vengono riportate le dosi calcolate per adulti e adolescenti con differenti livelli di consumo e per differenti concentrazioni di nicotina nel liquido delle sigarette elettroniche.

**Tabella 2. Dosi sistemiche (mg/kg/d) di nicotina calcolate in base alla tipologia di utilizzatore, al numero di eventi e alla concentrazione nei liquidi di ricarica delle sigarette elettroniche**

Concentrazione di nicotina	Utilizzatore moderato		Utilizzatore medio		Utilizzatore forte	
	n. eventi giorno		n. eventi giorno		n. eventi giorno	
	5		10		20	
	adulto	adolescente	adulto	adolescente	adulto	adolescente
0,09%	0,0011	0,0016	0,0021	0,0032	0,0042	0,0063
0,60%	0,0070	0,0105	0,0141	0,0211	0,0281	0,0422
1,20%	0,0141	0,0211	0,0281	0,0422	0,0563	0,0844
2,40%	0,0281	0,0422	0,0563	0,0844	0,1125	0,1688
3,60%	0,0422	0,0633	0,0844	0,1266	0,1688	0,2531

Considerando che, nelle confezioni attualmente a disposizione, la quantità massima di liquido presente in una ricarica è pari a 1g e che tale quantità viene considerata utile per circa 400 aspirazioni, si calcola che per ogni aspirazione vengano inalati 0,0025 g di liquido vaporizzato che diventano 0,0125 g assumendo una frazione respirata pari a 0,5.

Pertanto considerando un fattore di assorbimento specifico per la nicotina per via inalatoria di 0,75 e l'utilizzo da parte di un forte consumatore con 20 eventi espositivi al giorno (paragonabili a 20 sigarette ordinarie) con 15 aspirazioni per evento, con un contenuto di nicotina nel liquido di ricarica pari ad esempio allo 0,6%, si calcola una dose sistemica pari a 0,028 mg/kg/d per un adulto di 60 kg e pari a 0,042 per un adolescente di 40 kg. Considerando invece solo 5 eventi espositivi al giorno (fumatore moderato o leggero) tale valore risulta pari a 0,007 mg/kg/d per un adulto di 60 kg e pari a 0,0105 per un adolescente di 40 kg.

### **Derivazione dei livelli di non effetto per l'uomo e caratterizzazione del rischio**

L'EFSA (*European Food Safety Authority*, Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) (1) calcola un ADI (*Acceptable Daily Intake*, dose giornaliera accettabile) di 0,0008 mg/kg/d a partire da un LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) di 0,0035 mg/kg per effetti farmacologici dopo somministrazione endovena applicando un fattore di incertezza 10 e un fattore di correzione di 0,44 per l'estrapolazione dalla via endovenosa alla via orale.

Per la derivazione del livello di non effetto per l'uomo a livello sistemico (*Derived No Effect Level*, DNEL), nella presente valutazione, si applica al LOAEL di 0,0035 mg/kg esclusivamente il fattore di correzione 10 per la variabilità intraspecifica calcolando pertanto un DNEL sistemico di 0,00035 mg/kg/d. I valori di esposizione calcolati (*vedi* Tabella 2) risultano sempre superiori al valore di riferimento relativo al DNEL di 0,00035 mg/kg/d.

Si evince di conseguenza che le sigarette elettroniche utilizzate con ricariche contenenti nicotina come nello scenario espositivo descritto, che ha considerato un range di concentrazione 0,09-3,6%, presentano potenziali livelli di assunzione di nicotina per i quali non si possono escludere effetti dannosi per la salute umana, in particolare per i consumatori in giovane età. Poiché gli effetti osservati consistono principalmente nell'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa si ritiene che le sigarette elettroniche possano costituire un rischio per le persone ipertese o affette da cardiopatie.

## **Nicotina: valutazione del rischio per l'esposizione passiva**

### **Stima dell'esposizione passiva a nicotina in aria legata all'utilizzo di sigaretta elettronica in ambiente *indoor***

È stata inoltre condotta una valutazione preliminare dell'esposizione passiva a nicotina rilasciata in ambiente indoor a seguito dell'utilizzo di sigarette elettroniche.

Ai fini della valutazione della potenziale esposizione passiva di astanti in ambienti *indoor* in presenza di utilizzatori di sigarette elettroniche, sono stati considerati i seguenti scenari:

- *Scenario 1 (es. ufficio)*  
n. 1 utilizzatore moderato in ambiente indoor di 20 m<sup>3</sup> con concentrazione di nicotina pari allo 0,6% per una durata di 12 ore.

- *Scenario 2 (es. ufficio)*  
n. 1 utilizzatore forte in ambiente indoor di 20 m<sup>3</sup> con concentrazione di nicotina pari allo 0,6% per una durata di 12 ore.
- *Scenario (3 es. carrozza treno)*  
n. 6 utilizzatori forti in ambiente indoor di 160 m<sup>3</sup> con concentrazione di nicotina pari allo 3,6% per una durata di 3 ore.

Ai fini della stima dell'esposizione è stata presa in considerazione, sulla base delle informazioni attualmente disponibili, una quantità massima di liquido presente in una ricarica o di preparato (miscela) contenente nicotina, pari a 1 g e che tale quantità viene considerata dai fornitori/responsabili dell'immissione in commercio, utile per circa n. 400 aspirazioni, pertanto in coerenza con il modello elaborato per la valutazione dell'esposizione degli utilizzatori, è possibile calcolare per ogni aspirazione un'inalazione pari a 0,0025 g di liquido vaporizzato (1/400). Considerando ad esempio una concentrazione di nicotina nel liquido pari allo 0.6%, si calcola una quantità di 0.015 mg di nicotina per aspirazione. Assumendo una frazione respirata pari al 50%, il restante 50%, ovvero 0,0075 mg di nicotina vengono rilasciati in aria dall'utilizzatore di sigaretta. Moltiplicando questo valore per 15 aspirazioni si ottiene un valore di 0,1125 mg rilasciati in aria per evento.

L'andamento della concentrazione in aria viene calcolato tramite l'utilizzo del modello ConsExpo v. 4.0 *rilascio costante*, comunemente utilizzato per la valutazione dell'esposizione in ambito dell'Unione Europea (7). L'andamento della concentrazione in aria è legato al numero di eventi e al tasso di ventilazione del locale. Come valore di riferimento per quest'ultimo parametro è stato considerato il valore di 0,5 ricambi di aria per ora corrispondente al 50° percentile dei valori riportati nell'*Exposure Factor Handbook* dell'US EPA (8) in ambiente residenziale.

Per l'utilizzo del modello vengono quindi utilizzati i dati di input riportati in Tabella 3.

**Tabella 3. Parametri di input per il modello ConsExpo v. 4.0 *rilascio costante* in diversi scenari**

Parametro	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Volume locale (m <sup>3</sup> )	20	20	160
Ricambi aria per ora	0,5	0,5	0,5
Quantità di prodotto rilasciata per evento (mg)	1,13 x 10 <sup>-1</sup>	1,13 x 10 <sup>-1</sup>	16,2*
Concentrazione sostanza (%)	100,0	100,0	100,0
Densità prodotto (g/cm <sup>3</sup> )	1	1	1
Temperatura locale (°C)	25,0	25,0	25,0
Durata esposizione astanti (min)	720	720	180
Concentrazione nicotina (%)	0,6	0,6	3,6
Utilizzatori (n.)	1	1	4
Durata emissione (min)	10	10	180
Eventi (n.)	5	20	24
Aspirazioni per evento (n.)	15	15	15
Intervallo di tempo tra eventi (min)	120	36	1

\* per lo scenario 3 la quantità di nicotina rilasciata si riferisce all'intera durata del periodo di riferimento (3 ore).

La concentrazione viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

$$C_{air} = \frac{A_o \times W_f / t_r}{qV} \times (1 - e^{-qt_r}) \times e^{-q(t-t_r)}$$

exposure  $t > t_r$

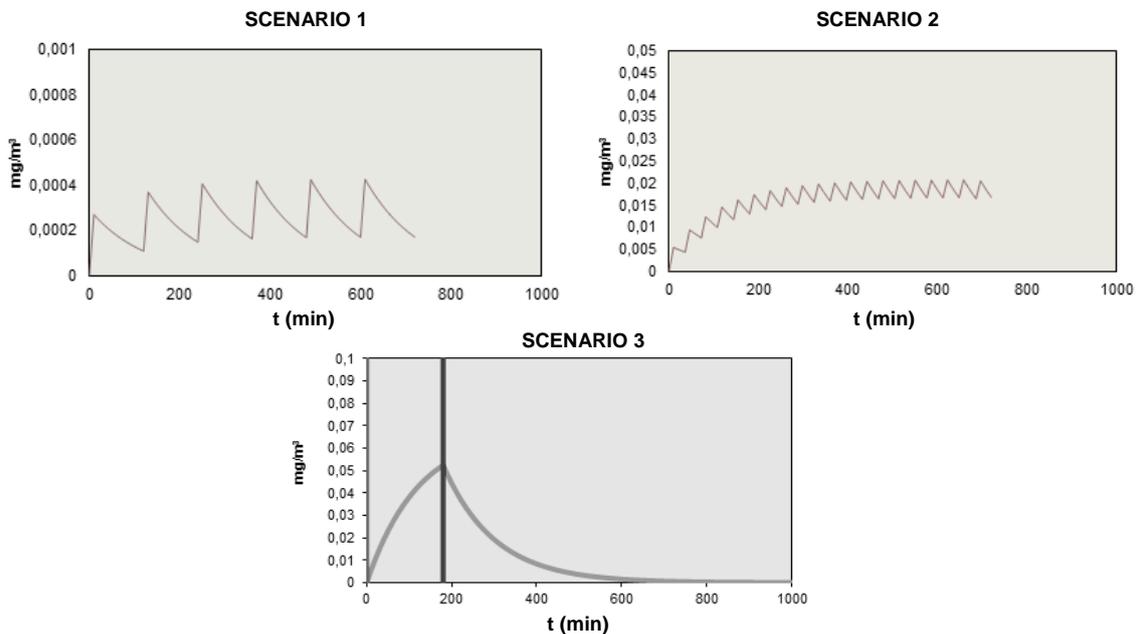
dove:  $C_{air}$  è la concentrazione della sostanza [ $g/m^3$ ]  
 $t_r$  è il tempo di rilascio [s]  
 $A_o$  è la quantità di prodotto rilasciata [g]  
 $w_f$  è la frazione in peso [-]  
 $V$  è il volume indoor [ $m^3$ ]  
 $Q$  è il tasso di ricambio dell'aria [1/s]

Sulla base del modello utilizzato, si calcolano le seguenti concentrazioni medie in aria per i diversi scenari:

- Scenario 1: 0,000253  $mg/m^3$ ;
- Scenario 2: 0,01594  $mg/m^3$ ;
- Scenario 3: 0,0325  $mg/m^3$ .

Gli Scenari di esposizione 1 e 2 si riferiscono all'impiego di sigarette elettroniche da parte di utilizzatori moderati e forti per un numero di eventi espositivi pari rispettivamente a 5 e 20 e considerando n. 15 aspirazioni per evento. Inoltre si assume una distribuzione uniforme degli eventi nell'arco di 12 ore con la durata di 10 minuti per ogni evento.

Pertanto nello Scenario 1 si considera una pausa di 120 minuti tra un evento espositivo e l'altro mentre nello Scenario 2 una pausa di 36 minuti. I due grafici relativi della Figura 1 descrivono l'andamento della concentrazione nell'arco delle 12 ore con i picchi corrispondenti alla fine dell'evento (di 15 aspirazioni). L'andamento discendente dopo ogni picco corrisponde alla pausa, tra un evento e l'altro, durante la quale la sostanza viene rimossa in funzione del ricambio di aria.



**Figura 1. Andamento della concentrazione di nicotina negli scenari di esposizione indoor sviluppati**

Lo Scenario 3 (cronico) si riferisce all'utilizzo di sigarette elettroniche da parte di 6 forti utilizzatori in un ambiente *indoor* del volume di 160 m<sup>3</sup> paragonabile ad esempio alla carrozza di un treno per una durata di 3 ore (es. pendolari). In questo scenario si ipotizzano 360 aspirazioni totali (6 utilizzatori x 4 eventi x 15 aspirazioni/evento) da parte degli utilizzatori e si calcola l'esposizione per gli astanti.

## Caratterizzazione del rischio associato all'esposizione passiva

### Scenari 1 e 2

Ai fini di una stima cautelativa del rischio per la salute umana si considerano gli scenari 2 e 3. Considerando un tasso respiratorio a riposo di 0,51 m<sup>3</sup>/h per adulti di 60 kg e di 0,4 per adolescenti di 40 kg ricavato mediante l'algoritmo  $Q_{inh} = 1,05 \times BW^{0,6}/24$  ( $Q_{inh}$  = tasso inalatorio giornaliero) (9), assumendo una frazione respirata del 50% e una frazione assorbita per via inalatoria del 75%, in coerenza con la stima dell'esposizione attiva del precedente parere, si calcolano i seguenti valori di esposizione sistemica per gli astanti in ambiente *indoor* esposti a nicotina nelle condizioni descritte nello Scenario 2 (Tabella 4).

**Tabella 4. Valori di esposizione sistemica (mg/kg/d) per gli astanti in ambiente *indoor* esposti passivamente a nicotina rilasciata dagli utilizzatori di sigarette elettroniche**

Durata esposizione (h)	Adulti (60 kg)	Adolescenti (40 kg)
4	0,0002	0,00024
8	0,00041	0,00048
12	0,0006	0,00072

In conclusione per una durata dell'esposizione di 8 ore giornaliere alla concentrazione media di nicotina calcolata dal modello pari allo 0.6%, ovvero a un valore di concentrazione tra i più bassi tra quelli presenti nelle ricariche in commercio, si ottengono per esposizioni prolungate (fumatore forte, 20 eventi) ( $\geq 8$  ore), valori di esposizione per i potenziali astanti superiori al livello sistemico di non effetto ottenuto per l'uomo e pari a 0,00035 mg/kg/giorno (DNEL). Tale valore è stato calcolato a partire dal LOAEL di 0,0035 mg/kg/giorno derivato dallo studio del Lindgren *et al.* (10) per via intravenosa sull'uomo con l'applicazione di un fattore di incertezza pari a 10 per le sole differenze intraspecifiche (variabilità nella sensibilità della popolazione generale). Tale studio è stato preso come riferimento dall'EFSA per la determinazione della ADI per via orale apportando un ulteriore fattore che prende in considerazione la biodisponibilità per via orale (11).

### Scenario 3 (cronico)

Per lo scenario considerato sono possibili superamenti del DNEL per gli adolescenti (40 kg) esposti. In considerazione dei risultati preliminari e della variabilità dei determinanti dell'esposizione, quali il numero di utilizzatori nello stesso ambiente, la tipologia degli astanti, il contenuto di nicotina nella miscela e il volume del locale (volume *indoor*), si ritiene plausibile l'esistenza di scenari a rischio che tuttavia richiedono ulteriori studi di conferma al fine di garantire l'affidabilità dei risultati, anche mediante studi sperimentali.

## Benzene: classificazione di pericolo e valutazione del rischio

In relazione alla presenza di sostanze estremamente preoccupanti (*Substances of Very High Concern*, SVHC) in liquidi/miscele utilizzati per ricariche di sigarette elettroniche risulta di particolare interesse per la salute dei consumatori, procedere ad una valutazione del rischio connesso alla presenza di benzene (N. CAS 71-43-2; N. CE 200-753-7), sostanza presente in allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008 (Regolamento CLP, *Classification, Labelling and Packaging*), disposizione vigente in materia di classificazione delle sostanze, con la classificazione di pericolo riportata in Tabella 5.

**Tabella 5. Classificazione di pericolo del benzene secondo il Regolamento CLP**

<b>Categoria di pericolo</b>	<b>Indicazioni di pericolo</b>	
Flam. Liq. 2	H225	Liquido e vapori facilmente infiammabili.
Carc. 1A	H350	Può provocare il cancro <i>(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>
Muta. 1B	H340	Può provocare alterazioni genetiche <i>(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>
STOT RE 1	H372	Provoca danni agli organi <i>(o indicare tutti gli organi interessati, se noti)</i> in caso di esposizione prolungata o ripetuta <i>(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</i>
Asp. Tox. 1	H304	Può essere letale in caso di ingestione e di penetrazione nelle vie respiratorie.
Eye Irrit. 2	H319	Provoca grave irritazione oculare.
Skin Irrit. 2	H315	Provoca irritazione cutanea.

Inoltre, il benzene è presente nell'allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) alle voci 28 e 29 che prevede per le sostanze classificate rispettivamente come cancerogene e/ o mutagene di categoria 1A o 1B:

“Non sono ammessi l'immissione sul mercato o l'uso: — come sostanze, — come componenti di altre sostanze, o — nelle miscele, per la vendita al pubblico quando la concentrazione singola nella sostanza o nella miscela è pari o superiore: — al pertinente limite di concentrazione specifico indicato nell'allegato VI, parte 3, del regolamento (CE) n. 1272/2008, o — alla pertinente concentrazione specificata nella direttiva 1999/45/CE”

Quanto sopra è inoltre riportato alla voce n. 5 dello stesso allegato che riporta per il benzene: “Non è ammesso in concentrazione pari o superiore allo 0,1% della massa in sostanze e preparati immessi sul mercato”.

Nell'allegato VI del Regolamento CLP la classificazione armonizzata fa riferimento al limite generico per la classificazione pari a 0,1%, riportato anche nel DL.vo n. 65/2003.

Ai fini della valutazione del rischio si effettua la simulazione considerando livelli di concentrazione nei liquidi di ricarica pari a 0,01%, 0,1% e 1% equivalenti a valori inferiori, pari e superiori al limite della restrizione in allegato XVII del REACH.

Si fa presente inoltre che sulla base della normativa vigente – quali il DL.vo n. 65/2003 sulla classificazione, etichettatura e imballaggio dei preparati pericolosi – il responsabile dell'immissione sul mercato dei preparati pericolosi (fabbricanti/importatore/distributore) è fra l'altro responsabile della corretta classificazione ed etichettatura delle ricariche sia sotto forma di "cartucce", sia come flaconi contenenti la miscela di sostanze sulla base della composizione quali/quantitativa e deve sempre tenere a disposizione delle competenti Autorità di controllo i dati sulla composizione del preparato, intendendo anche i rapporti di prova (certificati di analisi) o altra documentazione dalla quale si evincano i dati impiegati per la classificazione e l'etichettatura del preparato.

L'esposizione a benzene è associata all'insorgenza di diverse forme di leucemia e gli studi epidemiologici disponibili non consentono di stabilire una soglia di effetto per l'insorgenza di leucemia (12, 13).

Si ritiene necessario, in considerazione della classificazione del benzene come cancerogeno 1A (accertato per l'uomo) e mutageno 1B, effettuare la valutazione del rischio cancerogeno.

L'US EPA riporta per il rischio di cancro associato all'esposizione quantitativa per inalazione di benzene un valore di rischio unitario (*unit risk*) nell'intervallo  $2,2 \times 10^{-6} - 7,8 \times 10^{-6}$  per  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (13). Per effettuare l'estrapolazione del rischio in considerazione dell'esposizione sistemica (conversione da rischio per esposizione per inalazione a rischio per dose sistemica (dose interna presente nell'organismo), lo *unit risk* per inalazione viene convertito in unità di dose espressa in  $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$ . Considerando i valori standard adottati per la valutazione del rischio in ambito europeo, ovvero: un tasso inalatorio standard di  $20 \text{ m}^3$  al giorno, un peso corporeo standard di 60 kg e un fattore di assorbimento del 50% per inalazione specifico per il benzene (13), la dose di  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  per un'esposizione giornaliera continua corrisponde a:

$$1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{d} \times 0,5 \times (1/60) \text{ kg} = 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}.$$

Il rischio di insorgenza di tumore (leucemia, tumore specifico per esposizione a benzene) associato all'esposizione per il tempo di vita a  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  di benzene viene calcolato mediante il seguente rapporto:

$$\begin{aligned} & [\text{Rischio per } 1 \mu\text{g}/\text{m}^3] \div [\text{dose sistemica corrispondente in } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}] = \\ & = 2,2 \times 10^{-6} / 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} - 7,8 \times 10^{-6} / 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} = \\ & = 1,31 \times 10^{-5} - 4,67 \times 10^{-5} \text{ per } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} \end{aligned}$$

ovvero si stima un'insorgenza di 1,31 – 4,67 casi per 100.000 persone esposte per il tempo vita a benzene a  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ .

L'esposizione per il tempo di vita (70 anni) a benzene assunto mediante utilizzo di sigarette elettroniche con le concentrazioni rilevate dall'Università degli Studi di Torino, considerando una durata dell'esposizione pari a 40 anni, viene calcolata mediante l'utilizzo del seguente algoritmo:

$$D = \frac{Ql \cdot Fn \cdot 1000 \cdot Fr \cdot Fa \cdot naE \cdot Freq}{naT \cdot BW} \times \frac{40}{70}$$

In Tabella 6 vengono riportati i determinanti dell'esposizione umana al benzene presente nei prodotti in commercio.

**Tabella 6. Determinanti dell'esposizione umana al benzene presente nei prodotti in commercio**

Parametro	Simbolo	Quantità
Esposizione giornaliera (mg/kg/d)	D	
Quantità di liquido (g)	Ql	1
Aspirazioni totali (n.)	naT	400
Frazione nicotina	Fn	range 0,0001-0,01
Frazione respirata	Fr	0,5
Frazione assorbita	Fa	0,50
Aspirazioni per evento	naE	15
Eventi al giorno	Freq	5, 10, 20 (fumatori moderati, medi e forti)
Peso corporeo (kg)	BW	60 (adulto)

Per tutte le concentrazioni considerate si calcola un valore di rischio cancerogeno incrementale superiore al valore di 1 caso su 1.000.000 ( $1 \times 10^{-6}$ ) di persone esposte per il tempo di vita alla sostanza (Tabella 7).

**Tabella 7. Dosi sistemiche (mg/kg/d) di benzene calcolate in base alla tipologia di utilizzatore, al numero di eventi e alla concentrazione nei liquidi di ricarica delle sigarette elettroniche e valori di rischio cancerogeno incrementale per il tempo di vita**

Concentrazione di benzene	Utilizzatore moderato		Utilizzatore medio		Utilizzatore forte	
	5		10		20	
n. eventi giorno	adulto	rischio	adulto	rischio	adulto	rischio
0,01000%	0,00007813	2,08E-06	0,000156	4,17E-06	0,000313	8,34E-06
0,10000%	0,00078125	2,08E-05	0,001563	4,17E-05	0,003125	8,34E-05
1,00000%	0,00781250	2,08E-04	0,015625	4,17E-04	0,031250	8,34E-04

Il DL.vo del 16 gennaio 2008, n. 4 che apporta "Ulteriori disposizioni correttive e integrative del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale", considera  $1 \times 10^{-6}$  come valore di rischio massimo incrementale accettabile per la singola sostanza cancerogena".

Pertanto qualora si riscontrino concentrazioni di Benzene, anche inferiori al limite previsto al punto 5 dell'allegato XVII REACH, si ritiene che, in considerazione del tipo di utilizzo che prevede un'assunzione volontaria e della via di esposizione, siano ipotizzabili potenziali rischi per i consumatori.

## Bibliografia

1. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37.
2. Bullen C, Williman J, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Walker N. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health* 2013;13:210.

3. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut* 2014;184:523-9.
4. McCarthy M. E-cigarette use doubles among US middle and high school students. *BMJ* 2013;347:f5543.
5. Camenga DR, Delmerico J, Kong G, Cavallo D, Hyland A, Cummings KM, Krishnan-Sarin S. Trends in use of electronic nicotine delivery systems by adolescents. *Addict Behav* 2013;39(1):338-40.
6. Peters RJ, Meshack A, Lin MT, Hill M, Abughosh SJ. The social norms and beliefs of teenage male electronic cigarette use. *Ethn Subst Abuse* 2013;12(4):300-7.
7. Delmaar JE, Park MVDZ, van Engelen JGM. *ConsExpo 4.0. Consumer Exposure and Uptake Models. Program Manual*. Bilthoven: RIVM; 2005. (RIVM report 320104004).
8. U.S. Environmental Protection Agency. *Exposure factors handbook*. Washington, DC: US EPA; 1997. (EPA/600/P-95/002F a-c).
9. Freijer JI, Cassee FR, Bree L van. *Modelling of particulate matter deposition in the human airways*. Bilthoven: RIVM; 1997. (RIVM report 624029001).
10. Lindgren M, Molander L, Verbaan C, Lunell E, Rosen I. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine: A dose-response study. *Psychopharmacology* 1999;145(3):342-50.
11. European Food Safety Authority. Statement. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms (Question No EFSA-Q-2009-00527). *The EFSA Journal* 2009;RN-286:1-47.
12. EU RAR. Benzene Risk assessment. *European Union Risk Assessment Report* 2008.
13. U.S. EPA. Benzene. In: *Integrated Risk Information System (IRIS)*. 0276. Environmental Protection Agency; 2003.