



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MACERATA

DIPARTIMENTO DI GIURISPRUDENZA

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE GIURIDICHE

CURRICULUM GIUSTIZIA E DIRITTI DELLE PERSONE

CICLO XXXIV

TITOLO DELLA TESI

“Ricerca di nuovi marcatori biologici per la valutazione dell’esposizione nei lavoratori dell’industria degli adesivi: approccio metabolomico ed utilizzo di strumentazione orbitrap”

RELATORE

Chiar.mo Prof. MARIANO CINGOLANI

DOTTORANDO

Dott. GIANMARIO MIETTI

COORDINATORE

Chiar.mo Prof. MASSIMO MECCARELLI

ANNO 2022

Indice

1) Introduzione generale	4
1.1 La legislazione	4
1.2 Il regolamento REACH, il regolamento CLP e le schede di sicurezza (SDS)	10
1.3 la valutazione del rischio chimico	15
1.4 Il monitoraggio ambientale e biologico	17
2) Descrizione del progetto	22
2.1 Gli agenti chimici di interesse.....	24
3) Materiali e metodi	26
3.1) I campioni	26
3.2) Standard e reagenti.....	26
3.3) Preparazione dei campioni.....	27
3.4) HS/GC-FID	28
3.5) HPLC/UV-vis	29
3.6) UHPLC/MS (Orbitrap).....	29
4) Risultati e discussione	30
Bibliografia.....	46

1. Introduzione generale

1.1. La legislazione

Nonostante sin dalla seconda metà del secolo scorso, con l'importante evoluzione del settore secondario industriale, esista la percezione di un reale e concreto rischio chimico in ambiente di lavoro e che negli anni l'argomento abbia attirato un interesse sempre maggiore, l'attenzione da parte del legislatore si è dimostrata spesso sporadica ed inadeguata. In tema di sicurezza sul lavoro in Italia bisogna appunto risalire ai primi anni cinquanta per trovare i primi interventi normativi che rimarranno validi per lungo tempo, non annoverando quindi alcun tipo di adeguamento a sostegno di una frenetica innovazione sociale. Con ogni probabilità si deve ricondurre tale condotta al difficile coordinamento di due rilevanti interessi in contrapposizione tra di loro: la tutela del lavoratore in ambito lavorativo ed il diritto all'iniziativa economica entrambi garantiti rispettivamente dall'art. 32 e all'art. 41 dalla Carta Costituzionale. [3]

Solo con l'intervento da parte della Comunità Europea e all'adozione da parte degli stati membri delle direttive da essa emanate si registra un deciso rinnovamento ed aggiornamento della regolamentazione in oggetto. Il primo vero tentativo di armonizzazione e miglioramento delle condizioni di sicurezza sul lavoro avviene con l'emanazione della Direttiva n. 89/391/CE che rimane ancora ad oggi una normativa quadro contenente i criteri basilari delle scelte comunitarie in ambito di sicurezza e salute del lavoratore e definisce oltretutto gli enti ufficiali deputati all'applicazione disciplinata ed efficiente della normativa stessa.

Di conseguenza in territorio nazionale viene emanato il noto D. Lgs. 626/1994 che recepisce totalmente la normativa europea di cui sopra e il cui titolo VII riguarda la tutela da sostanze chimiche cancerogene e mutagene (dando attuazione interna alla

Direttiva 90/394/CE, sulla protezione dei lavoratori da sostanze cancerogene e mutagene).

Successivamente a questo primo fondamentale decreto legislativo viene emanato il D. Lgs. 66/2000 che modifica il titolo VII in attuazione delle direttive 97/427/CE e 99/38/CE. Si inserisce come principale novità rispetto alla precedente normativa l'esigenza di fare riferimento non solo alle liste di sostanze ufficialmente riconosciute e classificate dall'Unione Europea, ma anche ai principi di classificazione emanati nell'ambito della medesima regolamentazione.

Fondamentalmente sono stabiliti due criteri:

1. Gli elenchi di sostanze classificate ufficialmente non possono essere valutate esaurienti;
2. L'industria deve essere sensibilizzata nel compiere le proprie valutazioni per tutte quelle sostanze che, pur non essendo ufficialmente classificate, mostrano dati tali da giustificare un ordinamento quantomeno provvisorio ed in previsione di una formalizzazione da parte degli Enti preposti. [1]

Entrambi i punti sono accolti con l'emanazione D. Lgs. 25/2002 che recepisce nell'ordinamento legislativo italiano la direttiva 98/24/CE (ovvero la quattordicesima direttiva particolare ai sensi dell'art. 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CE del 1989). Con questo recepimento sono stabilite le condizioni di tutela minime per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza nei confronti del rischio chimico da sostanze pericolose. Effettivamente, il testo del nuovo decreto viene aggiunto al Titolo VII del D. Lgs 626/94 che riguarda la "Protezione dagli Agenti Cancerogeni e Mutageni" quale Titolo VII-bis circa la "Protezione da Agenti Chimici". Si tratta di una razionale conseguenza giuridica che ne risalta l'evidente nesso sequenziale e applicativo. Difatti, chiaramente gli agenti cancerogeni e mutageni così descritti nel titolo VII D. Lgs. 626/94 sono a tutti gli effetti agenti chimici, ma restano trattati con maggiore attenzione dato il rischio intrinseco più importante

verso i lavoratori esposti. Il D. Lgs. 25/02 determina l'adozione di misure generali e specifiche di prevenzione e protezione verso gli agenti chimici con procedure differenti rispetto ai cancerogeni e mutageni, pur non entrando in contrasto con la normativa previgente. Nel dettaglio, l'articolo 72-bis stabilisce un campo di applicazione decisamente ampio, considerando gli agenti chimici utilizzati durante il turno lavorativo nell'interezza del ciclo produttivo. Il suddetto campo di applicazione viene opportunamente completato con le definizioni contenute nell'art. 72-ter che delinea la nozione di agente chimico (comma 1, lettera a):

- *"agenti chimici: tutti gli elementi o composti chimici, sia da soli sia nei loro miscugli, allo stato naturale o ottenuti, utilizzati o smaltiti, compreso lo smaltimento come rifiuti, mediante qualsiasi attività lavorativa, siano essi prodotti intenzionalmente o no e siano immessi o no sul mercato."*

distinguendolo dall'agente chimico pericoloso (comma 1, lettera b):

1. *agenti chimici classificati come sostanze pericolose ai sensi del D. Lgs. 52/97 e successive modifiche, nonché gli agenti che corrispondono ai criteri di classificazione come sostanze pericolose di cui al predetto articolo. Sono escluse sostanze pericolose solo per l'ambiente;*
2. *agenti chimici classificati o come preparati pericolosi ai sensi del D. Lgs. 285/98 e successive modifiche, nonché gli agenti che rispondono ai criteri di classificazione come preparati pericolosi di cui al predetto decreto. Sono esclusi i preparati pericolosi solo per l'ambiente;*
3. *agenti chimici che, pur non essendo classificati come tali, in base ai punti 1) e 2) possono comportare un rischio per la sicurezza e la salute dei lavoratori a causa di loro proprietà chimico-fisiche, chimiche o tossicologiche e del modo in*

cui sono utilizzati o presenti sul luogo di lavoro, compresi gli agenti chimici cui è stato assegnato un valore limite di esposizione professionale. [1]

Il punto 3 dell'art. 72-ter, comma 1, lettera b) riafferma con forza il concetto per cui soltanto le proprietà tossicologiche di una sostanza non sono sufficienti per definirla pericolosa, ma è necessario considerare allo stesso tempo il modo in cui sono usate o presenti sul luogo di lavoro. Ne consegue da ciò il ribadimento di un ampio panorama di protezione dagli agenti chimici collegato alla potenziale esplicazione del rischio (e quindi ad una esposizione) anziché a inflessibili parametri di classificazione.

L'art.72-quater affronta invece la delicata questione di "valutazione del rischio", che incarna la colonna portante del decreto. Innanzitutto, viene stabilito che la figura aziendale con le adeguate conoscenze tecniche per svolgere le indagini necessarie ad una disciplinata valutazione del rischio è il datore di lavoro. Egli, come naturale conseguenza di ciò che viene sancito negli artt. 72-bis e 72-ter, deve valutare i rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori provenienti dalla presenza di agenti chimici considerandone però anche la quantità, la modalità d'uso e la frequenza dell'esposizione, oltre ai valori limite di esposizione professionale per ogni agente chimico utilizzato. [1]

A questo punto è importante evidenziare le due novità più significative introdotte dal D. Lgs. 25/2002: il concetto di valore limite di esposizione professionale ed il concetto di rischio moderato.

I valori limite di esposizione professionale (VLEP) sono i limiti della concentrazione media ponderata nel tempo degli agenti chimici nell'aria in relazione ad un determinato periodo di riferimento. Questi valori rappresentano concentrazioni di agenti chimici pericolosi accettabili delineati sulla base di due fattori: la concentrazione (espressa come mm per metro cubo) e il tempo di esposizione (TLV-

TWA, Threshold Limit Value - Time Weighted Average per un tempo medio di 8 ore e STEL, Short-Term Exposure Limit per un'esposizione a breve termine di non più di 15 minuti). Sono essenzialmente due i modelli di valore limite di esposizione generati da due diversi meccanismi di tossicità, strettamente correlati alla possibilità o meno di delineare una relazione dose-risposta con o senza soglia. Il modello risulta auspicabile in relazione al tipo di agente chimico in questione: il primo modello sarà applicabile a molte sostanze chimiche pericolose ed è basato sulla possibilità di determinazione di un livello di non rischio; il secondo modello è tipicamente rivolto alle sostanze chimiche cancerogene e mutagene per le quali è presumibile pensare che anche a basse dosi possano apportare un effetto tossico seppur di minima entità. Dunque, nel secondo caso è necessario stabilire preliminarmente il livello di protezione che si vuole raggiungere (cioè il livello di rischio accettabile) per poi ricavare la dose (o la concentrazione) che rispecchia tale rischio. Ciò che rende i VLEP in qualche maniera interpretabili è la dicitura ufficiale riportata dalla normativa, la quale non conferisce loro un carattere tassativo definendoli valori "indicativi" di esposizione professionale ad agenti chimici. [3]

Secondo il concetto di rischio moderato viene stabilito che nel caso in cui il processo valutativo del rischio indichi il non superamento di tale soglia di rischio il datore di lavoro dovrà adottare misure e principi di prevenzione di cui all'articolo 72-quinquies comma 1 del D. Lgs. 626/94 e sarà invece sollevato dall'applicazione di misure specifiche di protezione e prevenzione, nonché disposizioni in caso di incidenti o di emergenze e sorveglianza sanitaria indicate negli articoli 72 *sexies*, 72 *septies*, 72 *decies*, 72 *undicies*. L'inserimento della soglia di rischio moderato solleva diversi problemi di definizione e per l'interpretazione della Direttiva 98/24/CE e per aspetti tecnici e scientifici, poiché:

1. nelle traduzioni della direttiva 98/24/CE il termine è stato tradotto come basso o irrilevante;

2. le direttive europee non possono ridurre i livelli di tutela della salute e della sicurezza raggiunti con norme nazionali già in vigore.

Sulla base di queste considerazioni è chiaro che, non potendo una direttiva CE abbassare i livelli di protezione per i lavoratori precedentemente sanciti da direttiva nazionale, si associ il rischio moderato con la dicitura “irrilevante il rischio per la salute”. Pertanto può essere ritenuto logico definire il rischio moderato previsto dal D. Lgs. 25/2002 come una soglia al di sotto del quale il rischio è basso. Vi è una divergenza tra la direttiva europea e il decreto legislativo nazionale sulla definizione di rischio moderato fondata sui parametri considerati. Questa discordanza può essere giustificata dal fatto che nella direttiva CE si fa riferimento soltanto a parametri quantità dell’agente chimico, mentre nel recepimento nazionale sono ponderati tipologia della sostanza, modalità e frequenza di esposizione; in entrambe i criteri scelti devono rispettare la condizione secondo la quale le misure di protezione e prevenzione siano sufficienti a ridurre il rischio. [1]

Ecco dunque come i due importanti profili introdotti dal D. Lgs.25/2002 risultino decisamente interconnessi tra di loro, ma fortemente ambigui dal punto di vista lessicale.

A fronte dei problemi definitivi descritti pocanzi era auspicabile prevedere una revisione della disciplina per risolvere, o quantomeno minimizzare le equivocità in merito. Dunque la necessità di armonizzare e migliorare la disciplina della tutela della salute e della sicurezza sul lavoro viene emanato in ambito nazionale il D. Lgs. n.81 del 2008, ovvero il Testo Unico sulla sicurezza nei luoghi di lavoro. Quest’ultimo recepisce integralmente il precedente decreto (D. Lgs. 25/2002) ridefinendo e precisando però il concetto di rischio. Al Titolo IX (Sostanze pericolose), art.224 (misure e principi generali per la prevenzione dei rischi), comma 2, viene sancito che:

- *“Se i risultati della valutazione dei rischi dimostrano che, in relazione al tipo e alle quantità di un agente chimico pericoloso e alle modalità e frequenza di esposizione a tale agente presente sul luogo di lavoro, vi è solo un rischio basso per la sicurezza e irrilevante per la salute dei lavoratori e che le misure di cui al comma 1 sono sufficienti a ridurre il rischio, non si applicano le disposizioni degli articoli 225, 226, 229, 230.”*

Essendo la valutazione del rischio il nucleo centrale dell'intero sistema previdenziale si presume che con questa definizione del rischio più accurata le modalità di gestione siano univoche ed efficienti, considerando oltretutto che una irregolarità delle normative possano sfociare in sanzioni di carattere penali.

1.2. Il regolamento REACH, il regolamento CLP e le schede di sicurezza (SDS)

Il regolamento (CE) n. 1907/2006 del parlamento europeo e del Consiglio (Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals, REACH) nasce per soddisfare l'esigenza di armonizzazione e garanzia dei sistemi di classificazione ed etichettatura di sostanze prodotte o importate nell'Unione Europea maggiori di una tonnellata per anno. Il nuovo quadro regolamentare costituito da 141 articoli divisi in 15 titoli entra in vigore il 1° giugno 2007 e prevede inoltre l'istituzione dell'Agenzia Europea per le sostanze chimiche (ECHA): insieme agli stati membri dell'UE è l'istituzione che si fa garante dell'applicazione dei regolamenti, tramite sistema di controlli ufficiali e predisposizioni necessarie per assicurare il rispetto delle norme. I principali obiettivi del REACH sono:

- Perfezionare la dimestichezza con gli utilizzi e le caratteristiche delle sostanze chimiche, in modo da velocizzare e migliorare l'efficienza del processo di valutazione del rischio
- Agevolare la libera circolazione delle sostanze chimiche potenziando la competitività e la modernizzazione dell'industria chimica europea

- Favorire test alternativi sostituendoli agli attuali che prevedono gli animali come cavie
- Riassegnazione delle responsabilità con l'obbligo verso le imprese che producono, importano e vendono le sostanze chimiche, di certificare l'attendibilità dei loro prodotti.

I punti chiave del regolamento CE 1907/2006 finalizzati al raggiungimento di tali obiettivi, sono racchiusi in un sistema unico per la gestione del rischio, che prevede 4 fasi (Figura 1):

1. Registrazione delle sostanze commerciate in territorio UE
2. Valutazione delle sostanze inserita nella relazione sulla sicurezza chimica
3. Autorizzazione per le sostanze con livelli di rischio preoccupanti (Substances of Very High Concern, SVHC)
4. Norme di restrizione per tutte le sostanze che comportano un danno alla salute umana



Figura 1. Le 4 fasi previste dal regolamento REACH. [6]

La registrazione delle sostanze consente di recepire le informazioni sui pericoli di ogni sostanza e mettere al corrente ogni utilizzatore sulle modalità d'uso più consone. L'operazione consiste dunque nella compilazione di un dossier con le caratteristiche chimico-fisiche, tossicologiche ed ambientali della sostanza. Al processo di valutazione sono sottoposte le sostanze scelte in base a criteri di pericolosità intrinseca, probabilità di esposizione del cliente e tonnellaggio totale indicate nel dossier. In questa operazione rientra anche la vagliatura da parte dell'ECHA circa le proposte di sperimentazione da parte delle imprese allo scopo di evitare test sugli animali. L'autorizzazione è quella fase di gestione rivolta alle sostanze con determinate caratteristiche di pericolo chiamate SVHC con lo scopo di controllarle adeguatamente. Si tratta di sostanze con specifiche peculiarità di pericolo:

- cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione (CMR)
- persistenti, bioaccumulabili (PBT) o molto persistenti e molto bioaccumulabili
- perturbanti il sistema endocrino

L'autorizzazione finale al commercio di tali sostanze spetta alla Commissione Europea e rimane ad ogni modo sottoposta a scadenza e revisione costante da parte dell'ECHA. Infine, mediante le norme di restrizione il REACH ha il potere di delineare parametri circa la produzione ed immissione sul mercato di sostanze che manifestano rischi non soddisfacenti per l'uomo e l'ambiente. [6]

Il regolamento (CE) n. 1272/2008 noto con l'acronimo CLP (Classification, Labelling and Packaging) riguarda la classificazione, l'etichettatura ed imballaggio delle sostanze e delle miscele e nasce per favorire la loro libera circolazione assicurandone la classificazione e l'etichettatura in modo univoco ed armonizzato. In realtà in tema di classificazione ed etichettatura nel dicembre del 2002 veniva definito il sistema GHS (Global Harmonization System of Classification and Labelling

of Chemicals delle Nazioni Unite) che però veniva adottato da chi produceva ed importava sostanze chimiche su base volontaria. Dunque nel gennaio 2009 entra in vigore il regolamento CLP che recepisce integralmente il sistema GHS e rende più stringente la normativa europea adottando un sistema su base obbligatoria. Il regolamento CLP ed il regolamento REACH risultano in qualche modo intersecati avendo vari punti in comune ed entrambi devono rendere conto all'ECHA riguardo alle procedure da attuare. La classificazione dunque è un procedimento secondo il quale una sostanza o una miscela è assegnata ad una classe di pericolo. I fornitori, prima di immetterle sul mercato, hanno il dovere di etichettare le proprie sostanze o miscele rispettando le direttive del regolamento CLP che instaura nuovi pittogrammi di pericolo diversi dai simboli introdotti precedentemente dal sistema GHS. Le informazioni da riportare in etichetta sono:

- nome, indirizzo, numero di telefono del fornitore
- quantità nominale della sostanza o miscela contenuta nel collo messo a disposizione del pubblico
- gli identificatori del prodotto
- pittogrammi di pericolo, consigli di prudenza e informazioni previste da altri atti legislativi

Il regolamento ha introdotto nuovi simboli di pericolo che sono pittogrammi a forma di rombo con un bordo rosso che delimita un simbolo nero su sfondo bianco. Le classi di pericolo considerate ai fini della classificazione sono:

- pericoli fisici (16 classi)
- pericoli per la salute (10 classi)
- pericoli per l'ambiente (2 classi)

e ogni classe viene di nuovo suddivisa in categorie che indicano l'intensità del pericolo.

Le nuove indicazioni di pericolo riportano la lettera H seguita da tre cifre che identificano la natura del pericolo (pericolo fisico, per la salute o per l'ambiente), mentre i consigli di prudenza, che indicano le misure da operare per la gestione dei pericoli in base agli usi previsti per la sostanza o miscela, usano la lettera P seguita da un codice di tre cifre. [4]

La scheda di sicurezza SDS (Safety Data Sheet) è un attestato che riferisce le informazioni relative agli agenti chimici, come le proprietà chimico-fisiche, tossicologiche e di pericolo per l'ambiente; si tratta di un allegato diviso in 16 sezioni obbligatorie necessario a chiunque debba maneggiare la sostanza per un suo corretto utilizzo. La normativa che disciplina la compilazione delle SDS è contenuta nell'Allegato II del regolamento REACH che delinea con esattezza il formato e le sezioni da redigere. L'ultima variazione a tale allegato è stata pubblicata nel giugno 2020 con l'emanazione del regolamento 2020/878/CE che introduce le seguenti novità:

- le Schede di Sicurezza allegate ai prodotti chimici devono contenere prescrizioni specifiche riguardo le nanoforme, introdotte dal regolamento UE 2018/1881, applicabile dal 1° gennaio 2020;
- codice UFI (Identificatore Unico di Formula) alfanumerico di notifica delle sostanze e miscele pericolose, secondo le modalità previste dall'Allegato VIII del regolamento CLP;
- disposizioni dettagliate per sostanze e miscele che date le loro proprietà intrinseche potrebbero interferire con il sistema endocrino;

- integrazione di prescrizioni specifiche nelle sezioni 9 e 14 delle SDS stabilite nella sesta e settima revisione del Sistema mondiale armonizzato di classificazione ed etichettatura delle sostanze chimiche (GHS);
- viene stabilito che per determinate miscele non imballate, l'UFI andrà riportato nella Scheda di Sicurezza;
- si introduce il principio che, se disponibili, i limiti di concentrazione specifici, i fattori di moltiplicazione e le stime della tossicità acuta, stabiliti conformemente al regolamento (CE) n. 1272/2008 (CLP), dovrebbero essere indicati nelle SDS in quanto sono informazioni pertinenti per l'uso sicuro di sostanze e miscele; [7]

1.3. La valutazione del rischio chimico

Il datore di lavoro è la figura preposta allo svolgimento di due compiti fondamentali per una corretta ed efficiente valutazione del rischio: la determinazione preliminare di eventuali agenti chimici pericolosi sul luogo di lavoro e la valutazione dei rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori in base alla presenza di tali agenti. Il D. Lgs. 81/08, al Titolo IX, art. 223, comma 1 stabilisce che: *“ Nella valutazione di cui all'articolo 28, il datore di lavoro determina preliminarmente l'eventuale presenza di agenti chimici pericolosi sul luogo di lavoro e valuta anche i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori derivanti dalla presenza di tali agenti, prendendo in considerazione in particolare:*

a) le loro proprietà pericolose;

b) le informazioni sulla salute e sicurezza comunicate dal fornitore tramite la relativa scheda di sicurezza predisposta ai sensi del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio;

c) il livello, il modo e la durata della esposizione;

d) le circostanze in cui viene svolto il lavoro in presenza di tali agenti tenuto conto della quantità delle sostanze e delle miscele che li contengono o li possono generare;

e) i valori limite di esposizione professionale o i valori limite biologici; di cui un primo elenco è riportato negli allegati XXXVIII e XXXIX;

f) gli effetti delle misure preventive e protettive adottate o da adottare;

g) se disponibili, le conclusioni tratte da eventuali azioni di sorveglianza sanitaria già intraprese. “

Dunque il datore di lavoro dovrà iniziare la valutazione del rischio a partire da un processo preliminare di identificazione, stilando una lista esaustiva degli agenti chimici utilizzati a qualunque titolo nell'azienda e associandoli ad una classificazione CE ove esistente. Oltretutto, egli è tenuto a considerare tutte le attività produttive svolte per stabilire un possibile sviluppo di agenti chimici pericolosi derivanti da lavorazioni intermedie.

Solo dopo aver terminato con l'identificazione si procede alla valutazione del rischio, considerando i fattori descritti all'art. 223, comma 1. A questo punto è possibile inserire nel processo di valutazione una giustificazione, come sancito dall'art. 223, comma 5:

- *“La valutazione del rischio può includere la giustificazione che la natura e l'entità dei rischi connessi con gli agenti chimici pericolosi rendono non necessaria un'ulteriore valutazione maggiormente dettagliata dei rischi.” [1]*

Per cui è prevista la cessazione del processo di valutazione nel momento in cui venga decretato che le misure specifiche di protezione e prevenzione non siano indispensabili. Contrariamente, si dovrà ricorrere ad una valutazione approfondita del rischio applicando i parametri contenuti al Titolo IX negli artt. 225 (misure specifiche di protezione e prevenzione), 226 (disposizioni in caso di incendi o di emergenze), 229 (sorveglianza sanitaria) e 230 (cartelle sanitarie e di rischio).

1.4. Monitoraggio ambientale e monitoraggio biologico

Un comune posto di lavoro presenta diversi fattori ambientali che potrebbero ledere la salute del lavoratore esposto, in base alle circostanze createsi in quel particolare frangente. Nello specifico, bisogna intendere come rischio chimico l'insieme dei pericoli per la salute e la sicurezza dell'uomo correlati con l'uso di sostanze chimiche; il rischio è calcolato come la probabilità che si esplichì il potenziale tossico di un agente chimico in quelle particolare condizioni, mentre il pericolo è la caratteristica intrinseca di una sostanza chimica di poter apportare effetti nocivi. Le principali vie di accesso nell'organismo per gli agenti chimici sono:

- a) Via respiratoria: può essere considerata la via principale di introduzione di molecole potenzialmente tossiche nell'organismo e riguarda principalmente sostanze gassose o molto volatili;
- b) Via cutanea: la struttura cutanea rappresenta una buona barriera contro sostanze idrofile e soluzioni acquose, ma sostanze liposolubili e solventi organici possono attraversarla facilmente;
- c) Via digestiva: di minore importanza sebbene non trascurabile.

L'esposizione lavorativa comporta un'interazione cronica, reiterata che avviene per inalazione o contatto diretto con la cute. Si verificano al contrario esposizioni acute nel caso di esplosioni o perdite accidentali.

Uno strumento a disposizione del datore di lavoro nel processo di valutazione del rischio è rappresentato dalle tabelle di valori limite di esposizione professionale (VLEP) e i valori limite biologici obbligatori riportate negli allegati XXXVIII e XXXIX del D. Lgs. 81/08 [*Figura 2a, 2b, 2c e Figura 3*]. Tali valori sono definiti tramite una valutazione uniforme e meticolosa dell'esposizione dei lavoratori a determinati agenti chimici che avviene mediante monitoraggio ambientale e biologico.

Il monitoraggio ambientale permette l'individuazione di inquinanti nell'aria nell'ambiente di lavoro e dunque il calcolo in percentuale di contaminazione da sostanze tossiche. Questo sistema di valutazione introduce il principio di massima concentrazione permessa (MAC) parametrata su valori limite di soglia (TLV), in modo tale da apprendere il livello massimo di tolleranza ad un'esposizione pericolosa purché non comporti conseguenze nocive alla salute del lavoratore. I valori limite tollerabili sono indicati in peso (mg/m^3) o volume (ppm, parti per milione) e vi sono due categorie di TLV:

- 1) Valore limite di soglia inteso come media ponderata nel tempo per una giornata lavorativa di 8 ore e per 40 ore lavorative settimanali
- 2) Valore limite di soglia inteso come concentrazione media raggiungibile per un lasso di tempo massimo di 15 minuti e comunque non per più di 4 volte al giorno, con intervalli di almeno 1 ora tra i periodi di punta

Teoricamente il metodo più consono per effettuare misure di esposizione attendibili è il campionamento dell'aria non programmato e ripetuto che oltretutto risulta essere più accurato se svolto su un gruppo di lavoratori piuttosto che su singolo individuo.

Il monitoraggio biologico è la misura di criteri detti indicatori biologici, con lo scopo di valutare i livelli di esposizione effettivi dei lavoratori ad agenti di rischio. Gli indicatori possono essere:

- indicatori biologici di dose, intesi come le concentrazioni di una sostanza o dei suoi metaboliti rilevabili in varie matrici biologiche (sangue, urina, capelli ecc.) di soggetti esposti.

- Indicatori biologici di effetto, che individuano la presenza nei lavoratori esposti di sintomi o disfunzioni ancora recuperabili se si procede ad un miglioramento delle condizioni espositive.

Il vantaggio di questo sistema di monitoraggio è che l'indice biologico di esposizione è maggiormente correlato agli effetti dannosi sulla salute rispetto alle misurazioni ambientali, anche se non permette di identificare la specifica via di contatto con l'agente chimico.

ALLEGATO XXXVIII VALORI LIMITE DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

Tabella aggiornata a seguito Decreto del Ministro del lavoro e delle politiche sociali e del Ministro della salute del 18 maggio 2021 di recepimento della direttiva n. 2019/1831/UE che definisce un quinto elenco di valori limite indicativi di esposizione professionale in attuazione della direttiva 98/24/CE

Valori limite di esposizione professionale

N.CE(1)	CAS (2)	NOME DELL'AGENTE CHIMICO	VALORI LIMITE				NOTAZIONE (3)
			8 ore (4)		Breve Termine (5)		
			mg/m3 (6)	ppm (7)	mg/m3 (6)	ppm (7)	
208-394-8	526-73-8	1,2,3-Trimetilbenzene	100	20	—	—	—
204-428-0	120-82-1	1,2,4-Triclorobenzene	15,1	2	37,8	5	Cute
202-436-9	95-63-6	1,2,4-Trimetilbenzene	100	20	—	—	—
204-661-8	123-91-1	1,4-Diossano	73	20	—	—	Cute
203-400-5	106-46-7	1,4-Diclorobenzene,	12	2	60	10	Cute
203-961-6	112-34-5	2-(2-Butossietossi)etanolo	67,5	10	101,2	15	—
203-906-6	111-77-3	2-(2-Metossietossi)etanolo	50,1	10	—	—	Cute
205-483-3	141-43-5	2-Amminoetanolo	2,5	1	7,6	3	Cute
203-933-3	112-07-2	2-Butossietilacetato	133	20	333	50	Cute
203-234-3	104-76-7	2-etilesan-1-olo	5,4	1	—	—	—
203-804-1	110-80-5	2-Etossi etanolo	8	2	—	—	Cute
203-839-2	111-15-9	2-Etossietil acetato	11	2	—	—	Cute
202-704-5	98-82-8	2-fenilpropano (Cumene)(15)	50	10	250	50	Cute
203-603-9	108-65-6	2-Metossi-1-metilacetato	275	50	550	100	Cute
203-713-7	109-86-4	2-Metossietanolo	—	0,5	—	—	Cute
203-772-9	110-49-6	2-Metossietil acetato	—	0,5	—	—	Cute
203-403-1	106-49-0	4-amminotoluene	4,46	1	8,92	2	Cute
208-793-7	541-85-5	5-Metileptano-3-one	53	10	107	20	—
203-737-8	110-12-3	5-metilesan-2-one	95	20	—	—	—
210-946-8	626-38-0	Acetato di 1-metilbutile	270	50	540	100	—
	620-11-1	Acetato di 3-amile	270	50	540	100	—
205-500-4	141-78-6	Acetato di etile	734	200	1468	400	—
204-662-3	123-92-2	Acetato di isoamile	270	50	540	100	—
203-745-1	110-19-0	Acetato di isobutile	241	50	723	150	—
204-658-1	123-86-4	Acetato di n-butile	241	50	723	150	—
211-047-3	628-63-7	Acetato di pentile	270	50	540	100	—
203-300-1	105-46-4	Acetato di sec-butile	241	50	723	150	—
	625-16-1	Acetato di terz-amile	270	50	540	100	—
203-545-4	108-05-4	Acetato di vinile	17,6	5	35,2	10	—
200-662-2	67-64-1	Acetone	1210	500	—	—	—
200-835-2	75-05-8	Acetonitrile	35	20	—	—	Cute
200-580-7	64-19-7	Acido acetico	25	10	50	20	—
201-177-9	79-10-7	Acido acrilico,	29	10	59(14)	20(14)	Cute
233-113-0	10035-10-6	Acido bromidrico	—	—	6,7	2	—
231-595-7	7647-01-0	Acido cloridrico	8	5	15	10	—
231-634-8	7664-39-3	Acido fluoridrico	1,5	1,8	2,5	3	—
200-579-1	64-18-6	Acido formico	9	5	—	—	—
231-714-2	7697-37-2	Acido nitrico	—	—	2,6	1	—
231-633-2	7664-38-2	Acido ortofosforico	1	—	2	—	—
205-634-3	144-62-7	Acido ossalico	1	—	—	—	—
201-176-3	79-09-4	Acido propionico	31	10	62	20	—
231-977-3	7783-06-4	Acido solfidrico	7	5	14	10	—
231-639-5	7664-93-9	Acido solforico (nebulizzazione) (10)(11)	0,05	—	—	—	—
205-480-7	141-32-2	Acrilato di n-butile	11	2	53	10	—
203-453-4	107-02-8	Acroleina, Acrilaldeide,	0,05	0,02	0,12	0,05	—
203-470-7	107-18-6	Alcole allilico	4,8	2	12,1	5	Cute
204-633-5	123-51-3	Alcool isoamilico	18	5	37	10	—
200-521-5	61-82-5	Amitrolo	0,2	—	—	—	—
231-635-3	7664-41-7	Ammoniaci anidra	14	20	36	50	—
204-696-9	124-38-9	Anidride carbonica	9000	5000	—	—	—
231-195-2	7446-09-5	Anidride solforosa	1,3	0,5	2,7	1	—
200-539-3	62-53-3	Anilina (15)	7,74	2	19,35	5	Cute
231-131-3	7440-22-4	Argento (composti solubili come Ag)	0,01	—	—	—	—
231-131-3	26628-22-8	Argento metallico	0,1	—	—	—	—
247-852-1	26628-22-8	Azoturo di sodio	0,1	—	0,3	—	Cute
		Bario (composti solubili come Ba)	0,5	—	—	—	—
233-272-6	10102-44-0	Biossido di azoto	0,96	0,5	1,91	1	—
201-245-8	80-05-7	Bisfenolo A,	2 (12)	—	—	—	Cute
231-778-1	7726-95-6	Bromo	0,7	0,1	—	—	—
203-788-6	110-65-6	But-2-in-1,4-diolo	0,5	—	—	—	—
201-159-0	78-93-3	Butanone	600	200	900	300	—
203-905-0	111-76-2	Butossietanolo-2	98	20	246	50	Cute
206-992-3	420-04-2	Cianammide	1	—	—	—	Cute
200-821-6	74-90-8	Cianuro di idrogeno	1	0,9	5	4,5	Cute
205-792-3	151-50-8	Cianuro di potassio (espresso come cianuro)	1	—	5	—	Cute

Figura 2a. Allegato XXXVIII contenuto nel D. Lgs. 81/2008.

205-599-4	143-33-9	Cianuro di sodio (espresso come cianuro)	1	—	5	—	Cute
203-806-2	110-82-7	Cicloesano	350	100	—	—	—
203-631-1	108-94-1	Cicloesanone	40,8	10	81,6	20	Cute
231-959-5	7782-50-5	Cloro	—	—	1,5	0,5	—
200-871-9	75-45-6	Clorodifluorometano	3600	1000	—	—	—
200-830-5	75-00-3	Cloroetano	268	100	—	—	—
200-663-8	67-66-3	Clorofornio	10	2	—	—	Cute
200-817-4	74-87-3	Clorometano	42	20	—	—	—
200-838-9	75-09-2	Cloruro di metilene, Diclorometano	175	50	353	100	Cute
200-864-0	75-35-4	Cloruro di vinilidene, 1,1- Dicloroetilene	8	2	20	5	—
		Cromo metallico, composti di cromo inorganico (II) e composti di	0,5	—	—	—	—
202-704-5	98-82-8	Cumene (16)	100	20	250	50	Cute
207-069-8	431-03-8	Diacetile, Butanedione	0,07	0,02	0,36	0,1	—
202-425-9	95-50-1	Diclorobenzene, 1,2-	122	20	306	50	Cute
200-863-5	75-34-3	Dicloroetano, 1,1-	412	100	—	—	Cute
203-716-3	109-89-7	Dietilammina	15	5	30	10	—
200-467-2	60-29-7	Dietilere	308	100	616	200	—
202-981-2	101-84-8	Difenilere	7	1	14	2	—
215-137-3	1305-62-0	Diidrossido di calcio	1 (13)	—	4 (13)	—	—
204-697-4	124-40-3	Dimetilammina	3,8	2	9,4	5	—
200-843-6	75-15-0	Disolfuro di carbonio	3	1	—	—	Cute
203-313-2	105-60-2	e-Caprolattame (polveri e vapori)(8)	10	—	40	—	—
203-388-1	106-35-4	Eptan-3-one	95	20	—	—	—
205-563-8	142-82-5	Eptano, n-	2085	500	—	—	—
203-767-1	110-43-0	eptano-2-one	238	50	475	100	Cute
204-065-8	115-10-6	Etere dimetilico	1920	1000	—	—	—
205-438-8	140-88-5	Etilacrilato	21	5	42	10	—
200-834-7	75-04-7	Etilammina	9,4	5	—	—	—
202-849-4	100-41-4	Etilbenzene	442	100	884	200	Cute
203-473-3	107-21-1	Etilen glicol	52	20	104	40	Cute
202-705-0	98-83-9	Fenilpropene, 2-	246	50	492	100	—
1 203-632-7	108-95-2	Fenolo	8	2	16	4	Cute
1 231-945-8	7782-41-4	Fluoro	1,58	1	3,16	2	—
		Fluoruri inorganici (espressi come F)	2,5	—	—	—	—
203*481-7	107-31-3	Formiato di metile	125	50	250	100	Cute
232-260-8	7803-51-2	Fosfina	0,14	0,1	0,28	0,2	—
200-870-3	75-44-5	Fosgene	0,08	0,02	0,4	0,1	—
231-484-3	7580-67-8	Idruro di litio	—	—	0,02(12)	—	—
210-868-3	624-83-9	Isocianato di metile	—	—	—	0,02	Cute
201-142-8	78-78-4	Isopentano	2000	667	—	—	—
		Manganese e composti inorganici del manganese	0,2 (12)	—	—	—	—
		Mercurio e composti inorganici divalenti del mercurio compresi ossidomercurico e cloruro di mercurio (misurati come mercurio)(9)	0,02	—	—	—	Cute
203-604-4	108-67-8	Mesitilene (1,3,5-trimetilbenzene)	100	20	—	—	—
201-297-1	80-62-6	Metacrilato di metile	—	50	—	100	—
200-659-6	67-56-1	Metanolo	260	200	—	—	Cute
202-500-6	96-33-3	Metilacrilato	7	2	36	10	Cute
203-550-1	108-10-1	Metilpentan-2-one, 4-	83	20	208	50	—
203-539-1	107-98-2	Metossipropanolo-2,1 -	375	100	568	150	Cute
203-628-5	108-90-7	Monoclorobenzene	23	5	70	15	—
233-271-0	10102-43-9	Monossido di azoto	2,5	2	—	—	—
211-128-3	630-08-0	Monossido di carbonio	23	20	117	100	—
203-815-1	110-91-8	Morfina	36	10	72	20	Cute
203-576-3	108-38-3	m-Xilene	221	50	442	100	Cute
204-826-4	127-19-5	N,N-Dimetilacetammide	36	10	72	20	Cute
200-679-5	68-12-2	N,N-Dimetilformamide	15	5	30	10	Cute
207-343-7	463-82-1	Neopentano	3000	1000	—	—	—
203-777-6	110-54-3	n-Esano	72	20	—	—	—
200-193-3	54-11-5	Nicotina	0,5	—	—	—	Cute
202-716-0	98-95-3	Nitrobenzene	1	0,2	—	—	Cute
201-188-9	79-24-3	Nitroetano	62	20	312	100	Cute
212-828-1	872-50-4	n-metil-2-pirrolidone	40	10	80	20	Cute
201-083-8	78-10-4	Ortosilicato di tetraetile	44	5	—	—	—
215-138-9	1305-78-8	Ossido di calcio	1 (13)	—	4(13)	—	—
216-653-1	1634-04-4	Ossido di terz-butile e metile	183,5	50	367	100	—
202*122-2	95-47-6	o-Xilene	221	50	442	100	Cute
233-060-3	10026-13-8	Pentacloruro di fosforo	1	—	—	—	—
203-692-4	109-66-0	Pentano	2000	667	—	—	—
215-236-1	1314-56-3	Pentaossido di fosforo	1	—	—	—	—
215-242-4	1314-80-3	Pentossifuro di difosforo	1	—	—	—	—
		Piombo inorganico e suoi composti	0,15	—	—	—	—
203-808-3	110-85-0	Piperazina (polvere e vapore)(8)	0,1	—	0,3	—	—
	8003-34-7	Piretro (depurato dai lattoni sensibilizzanti)	1	—	—	—	—
203-396-5	106-42-3	p-Xilene	221	50	442	100	Cute
203-585-2	108-46-3	Resorcinolo	45	10	—	—	—
231-978-9	7782-41-4	Seleniuro di idrogeno	0,07	0,02	0,17	0,05	—
222-995-2	3689-24-5	Sulfotep	0,1	—	—	—	Cute
262-967-7	61788-32-7	Terfenile idrogenato	19	2	48	5	—

Figura 2b. Allegato XXXVIII contenuto nel D. Lgs. 81/2008.

204-825-9	127-18-4	Tetracloroetilene	138	20	275	40	Cute
200-262-8	56-23-5	Tetracloruro di carbonio,	6,4	1	32	5	Cute
203-726-8	109-99-9	Tetraidrofurano	150	50	300	100	Cute
203-625-9	108-88-3	Toluene	192	50	—	—	Cute
200-756-3	71-55-6	Tricloroetano, 1,1,1-	555	100	1110	200	—
233-046-7	10025-87-3	Tricloruro di fosforile	0,064	0,01	0,12	0,02	—
204-469-4	121-44-8	Trietilammina	8,4	2	12,6	3	Cute
200-875-0	75-50-3	Trimetilammina	4,9	2	12,5	5	—
200-240-8	55-63-0	Trinitrato di glicerolo	0,095	0,01	0,19	0,02	Cute
200-240-8	55-63-0	Trinitrato di glicerolo	0,095	0,01	0,19	0,02	Cute
215-535-7	1330-20-7	Xilene, isomeri misti, puro	221	50	442	100	Cute
215-535-7	1330-20-7	Xilene, isomeri misti, puro	221	50	442	100	Cute

Note alla tabella

- (1) N. CE: numero CE (Comunità Europea) – identificatore numerico delle sostanze all'interno dell'Unione europea.
- (2) CAS: Chemical Abstract Service Registry Number (Numero del registro del Chemical Abstract Service).
- (3) La notazione che riporta il termine "cute" per un valore limite di esposizione professionale indica la possibilità di un assorbimento significativo attraverso la cute.
- (4) Misurato o calcolato in relazione ad un periodo di riferimento di otto ore, come media ponderata nel tempo (TWA).
- (5) Limite di esposizione a breve termine (STEL). Valore limite che non deve essere superato. Il periodo di riferimento è di 15 minuti, se non altrimenti specificato.
- (6) mg/m³: milligrammi per metro cubo di aria. Per le sostanze chimiche in fase gassosa o di vapore il valore limite è espresso a 20° C e 101,3 kPa.
- (7) ppm: parti per milione per volume di aria (ml/m³).
- (8) Il metodo di rilevazione deve rilevare contemporaneamente polvere e vapore.
- (9) Durante il monitoraggio dell'esposizione al mercurio e ai suoi composti divalenti inorganici, occorre tenere presente le relative tecniche di monitoraggio biologico che completano i valori limite dell'esposizione professionale.
- (10) Nel selezionare un metodo adeguato di monitoraggio dell'esposizione, occorre tener conto delle limitazioni e delle interferenze potenziali che possono risultare a seguito della presenza di altri composti del fosforo.
- (11) La nebulizzazione è definita come frazione toracica.
- (12) Frazione inalabile.
- (13) Frazione respirabile.
- (14) Valore limite di esposizione a breve termine in relazione a un periodo di riferimento di 1 minuto.
- (15) Durante il monitoraggio dell'esposizione è opportuno tenere presenti i pertinenti valori del monitoraggio biologico, come suggerito dal Comitato Scientifico per i limiti dell'esposizione professionale agli agenti chimici (SCOEL).
- (16) Secondo quanto previsto dall'articolo 3 della direttiva n. 2019/1831/UE il riferimento al cumene è soppresso con effetto dal 20 maggio 2021.

Figura 2c. Allegato XXXVII contenuto nel D. Lgs. 81/2008.

ALLEGATO XXXIX VALORI LIMITE BIOLOGICI OBBLIGATORI E PROCEDURE DI SORVEGLIANZA SANITARIA

PIOMBO e suoi composti ionici.

1. Il monitoraggio biologico comprende la misurazione del livello di piombo nel sangue (PbB) con l'ausilio della spettroscopia ad assorbimento atomico o di un metodo che dia risultati equivalenti. Il valore limite biologico è il seguente: *60 µg Pb/100 ml di sangue*. Per le lavoratrici in età fertile il riscontro di valori di piombemia superiori a 40 microgrammi di piombo per 100 millilitri di sangue comporta, comunque, allontanamento dall'esposizione.

2. La sorveglianza sanitaria si effettua quando:
l'esposizione a una concentrazione di piombo nell'aria, espressa come media ponderata nel tempo calcolata su 40 ore alla settimana, è superiore a 0,075 mg/m³; nei singoli lavoratori è riscontrato un contenuto di piombo nel sangue superiore a *40 µg Pb/100 ml di sangue*.

Figura 3. Allegato XXXIX contenuto nel D. Lgs. 81/2008.

2. Descrizione del progetto

In determinati ambienti operativi i lavoratori svolgono le loro attività mantenendo un contatto quotidiano con particolari agenti chimici (solventi, polveri, materiale non inerte) che possono essere potenzialmente tossici per l'organismo umano. Tali

sostanze ed i loro metaboliti sono riconosciuti come "indicatori biologici di esposizione" e sussiste perciò un monitoraggio biologico obbligatorio al fine di controllare che il livello di contaminazione da tali agenti nocivi rimanga entro un determinato valore biologico fissato per legge. Nella quasi totalità dei casi le molecole assorbite dall'organismo (per via cutanea o inalatoria) sono trasformate dallo stesso in metaboliti espulsi tramite le urine o fissati in matrice cheratinica, per cui tramite il loro campionamento e successive analisi sarà possibile identificarne la quantità effettivamente assorbita.

Alla luce dell'ultima revisione del T.U. sulla salute e sicurezza sul lavoro, l'allegato XXXIX riporta come unico valore limite biologico quello per il piombo nel sangue. Risulta dunque prevedibile l'ampliamento di questo allegato con altri valori in riferimento ad altri agenti chimici tossici e che il monitoraggio biologico divenga strumento istituzionale per la valutazione del rischio di esposizione alle sostanze chimiche.

Il progetto di ricerca ha come obiettivo la ricerca di metaboliti di agenti chimici pericolosi in matrici biologiche di lavoratori esposti, la loro analisi, identificazione e quantificazione.

Si è scelto di procedere lavorando su campioni di prelievi urinari eseguiti a metà turno lavorativo e provenienti da due siti distaccati e destinati a diverse produzioni. Di conseguenza, sono utilizzate e manipolate diverse sostanze chimiche ed è auspicabile riscontrare diversi metaboliti a seconda che il lavoratore abbia svolto la propria mansione in un sito produttivo piuttosto che in un altro.

Nello specifico, si tratta di valutare il decorso metabolico di solventi chimici quali: stirene, MEK (metil etil chetone), toluene, acetone. Questi sono infatti di gran lunga gli agenti chimici maggiormente utilizzati internamente l'azienda durante le fasi di

lavoro che porteranno alla realizzazione del prodotto finito. Una piccola ma significativa distinzione è il maggior impiego dello stirene nel sito produttivo adibito ai mastici poliesteri per cui ci si aspetta un maggiore riscontro del suo metabolita nei campioni urinari provenienti da quel ciclo produttivo.

2.1 Gli agenti chimici di interesse

ACETONE

L'acetone è frequentemente utilizzato come solvente per vernici, materie plastiche ed adesivi. L'attuale valore limite per l'esposizione TWA è di 1210 mg/m³ (500 ppm) secondo l'ultima revisione dell'allegato XXXVIII del T.U. 81/2008; l'acetone è anche un prodotto endogeno nell'uomo. L'acetone è metabolizzato tramite ossidazione in acetato e formiato. Le concentrazioni urinarie di acetone in 89 persone non esposte hanno raggiunto in media un valore di 0.84 mg/L (Wang et al. 1994). L'acetone nelle urine mostra una lineare correlazione con la sua concentrazione aerea, tale che una persona esposta a 50 ppm di vapore di acetone per 8 ore dovrebbe produrre un campione urinario contenente 20 mg/L di acetone (Kawai et al 1990). [8]

METIL ETIL CHETONE

Il metil etil chetone (denominato anche 2-butanone o MEK) è comunemente utilizzato come solvente per vernici, adesivi e solventi per pitture e attualmente il valore limite per l'esposizione occupazionale secondo l'ultima revisione dell'allegato XXXVIII del T.U. 81/2008 è di 200 ppm (600 mg/m³). In sperimentazioni su animali è noto per essere metabolizzato in 2-butanolo, 3-idrossi-2-butanone e 2,3-butandiolo (DiVincenzo et al. 1976). Negli esseri umani viene escreto tal quale nelle urine in quantità pari a circa lo 0.1%, una quantità simile al suo metabolita 2-idrossi-3-butanone. [8]

STIRENE

Lo stirene (altresì denominato vinil-benzene) appartiene alla famiglia chimica degli idrocarburi aromatici, molecole caratterizzate dalla presenza di almeno un nucleo benzenico. Allo stato naturale si presenta come liquido dall'odore dolciastro, poco solubile in acqua e molto solubile nei solventi organici. Trova un impiego massiccio nei processi industriali soprattutto come solvente per la produzione di polimeri, resine e poliesteri. Tramite inalazione e contatto sulla pelle viene rapidamente assorbito dall'organismo; attualmente però lo stirene non compare nell'ultima revisione dell'allegato XXXVIII del T.U. 81/2008, anche se come valore di riferimento per l'esposizione professionale viene considerato 85 mg/m^3 (20 ppm). I maggiori metaboliti sono l'acido mandelico e l'acido fenilgliossilico, poiché rappresentano rispettivamente l'85% e il 10% dei prodotti di escrezione urinaria dopo un'inalazione di dose di stirene. La concentrazione di acido mandelico nelle urine di lavoratori esposti sono comprese tra un valore fisiologico non superiore a 5 mg/L a valori superiori di 3000 mg/L . Le concentrazioni tendono ad aumentare durante il periodo di esposizione e solitamente raggiungono il picco entro un'ora dopo la fine dell'esposizione. Le concentrazioni di acido fenilgliossilico sono spesso il 15%-50% rispetto l'acido mandelico. [8]

TOLUENE

Il toluene (o toluolo) è un idrocarburo aromatico con vari ed importanti applicazioni commerciali ed industriali come solvente e molecola di base per sintesi organica. Si tratta di una molecola presente in numerose vernici, solventi per pitture, colle e prodotti casalinghi. L'attuale valore limite professionale secondo l'ultima revisione dell'allegato XXXVIII del T.U. 81/2008 è di 192 mg/m^3 (50 ppm). Circa l'80% di una dose assorbita di toluene è ossidata ad acido benzoico, che è in seguito coniugato con acido glucuronico o glicina ed escreto

nelle urine; il coniugato con glicina è noto come acido ippurico. Concentrazioni urinarie di acido ippurico sono state rilevate con un valore medio di 0.8 g/L in persone non esposte: un valore parallelo all'intensità dell'esposizione al toluene nei lavoratori. Ad esempio, lavoratori esposti ad un livello giornaliero medio di 50 ppm hanno sviluppato concentrazioni urinarie medie di 1.9 g/L nel tardo pomeriggio e quelli esposti a 200 ppm aveva concentrazioni di acido ippurico in media di 6.0 g/L. Il toluene è anche ossidato in quantità decisamente inferiori in o-, m-, p-cresolo; essendo il p-cresolo un costituente normalmente presente delle urine a concentrazioni tra 20 e 200 mg/L, non costituisce un ottimo indicatore di dose assorbita di toluene. [8]

3. Materiali e metodi

3.1 I campioni

I prelievi urinari sono stati effettuati in sede aziendale B-Chem di Civitanova Marche da dipendenti addetti al settore produzione delle due aree produttive autonome: quella destinata alla lavorazione di mastici poliesteri e quella disposta alla produzione di adesivi a solvente. Linearmente al progetto, che tratta il tema del monitoraggio biologico con un approccio generale, i campioni di urina sono ottenuti "al buio", ovvero senza parametri identificativi (generalità, età, possibili patologie, sesso) rispettando così la privacy dei lavoratori e permettendo un'interpretazione quanto più possibile globale dei risultati finali. I campioni sono stati depositati in congelatore a -20°C prima di procedere con le analisi.

3.2 Standard e reagenti

Per le analisi in cromatografia liquida HPLC-UV sono stati utilizzati kit acquistati da Chryosystems contenenti gli specifici standard interni, solventi per preparazione di fasi mobili e colonna analitica. Per le determinazioni effettuate in HS/GC-FID è stato

preparato come standard interno (IS) una concentrazione di 160mg/L di n-propanolo

3.3 Preparazione dei campioni

Per la determinazione di metaboliti di solventi quali MEK e acetone è stato ritenuto opportuno lavorare ponendo in un vial da spazio di testa 0.5 ml di campione, 0.5 ml di IS (soluzione di n-propanolo a concentrazione 160mg/L) e 0.5mL di acqua bidistillata. Il vial è stato chiuso e predisposto per l'analisi in HS/GC-FID ed ogni campione è stato preparato in singolo.

Per la determinazione di metaboliti di solventi quali stirene e toluene si è deciso di procedere in due modi per ottimizzare l'estrazione dei metaboliti. Uno di questi metodi prevede la preparazione in un vial per idrolisi di 50 µL di IS (kit Chromsystems ref.41000), 100 µL di urina e 150 µL di hydrolysis reagent (kit Chromsystems ref.41000). La soluzione è stata miscelata vortexando e il vial è stato posto in stufa per 30 minuti a 95°C. Dopo aver lasciato raffreddare il vial, sono stati aggiunti 600 µL di stabilization buffer (kit Chromsystems ref.41000) e la soluzione è stata vortexata di nuovo. Il vial è stato poi chiuso e predisposto per l'analisi in HPLC-UV-Vis ed ogni campione è stato preparato in singolo.

Il secondo metodo è applicato esclusivamente per la determinazione dei cresoli, metaboliti minori del toluene; si pone in una provetta 1 mL di Standard Interno (kit Chromsystems ref.43000), aggiungendo successivamente 10 µL di urina. La soluzione viene miscelata vortexando e successivamente centrifugata per 5 minuti a 9000 giri. Il surnatante è prelevato e trasferito in vial.

Il vial è stato poi chiuso e predisposto per l'analisi in HPLC-UV/Vis ed ogni campione è preparato in singolo.

3.4 HS/GC-FID

Lo strumento utilizzato è un gascromatografo 6850 Network GC System (Agilent Technologies), dotato di autocampionatore MPS multipurpose sampler (Gerstel), iniettore split-splitless operante in split mode, detector FID e colonna capillare di silice fusa (fase stazionaria 6% Cianopropil fenil-Metilpolisilossano) "VF-624MS" (30 m, 0.32 mm I.D., con uno spessore di fase di 1.8 µm) (Agilent Technologies).

Condizioni operative

Si è operato con vial da 10 mL chiusi con setto in gomma siliconica / teflon e ghiera in alluminio.

Temperatura di incubazione: 80°C.

Temperatura della siringa: 80°C.

Tempo di incubazione: 30 minuti in agitazione.

Gas

Si è operato con controllo elettronico dei flussi.

Gas di trasporto: Elio con un flusso costante di 1.2 mL/min.

Flussi al rivelatore:

Idrogeno: 30 mL/min.

Aria: 350 mL/min.

Iniettore

Splittaggio: 15:1

Volume di iniezione: 500 µL

Temperature di lavoro

Iniettore: 150°C.

Detector: 250°C.

Colonna: programmata da 50°C a 150°C con incremento di 10°C/min e isoterma a 150°C per 2 minuti, programmata da 150°C a 200°C con incremento di 20°C/min e isoterma finale a 200°C per 1 minuto.

3.5 HPLC-UV

Apparecchiatura

Lo strumento utilizzato è un HPLC LC-20AT (Shimadzu), accoppiato con un rivelatore UV/Vis SPD-20AV (Shimadzu) ed equipaggiato con colonna analitica compresa nel kit Chromsystems ref.41000.

Condizioni operative

Composizione fase mobile: kit Chromsystems ref.41000 in modalita' isocratica;

Flusso: 1 mL/min

Volume di iniezione: 10 µL

Temperature di lavoro: Colonna: 25°C

3.6 UHPLC/MS

Lo strumento utilizzato è un UHPLC Ultimate 3000 (Thermo scientific) accoppiato con uno spettrometro di massa Exactive Plus Orbitrap (Thermo scientific) ed equipaggiato con colonna Luna Omega C18 50 x 2.1 mm x 1.6µm (Phenomenex).

Condizioni operative

Composizione fase mobile: fase A (soluzione di acqua e acido formico allo 0.1%); fase B (soluzione di metanolo e acido formico allo 0.1%) in modalita' isocratica;

Flusso: 0.4 mL/min

Volume di iniezione: 5 µL

Temperature di lavoro: Colonna: 25°C

4. Risultati e discussione

L'ambiente di lavoro comporta implicitamente l'assunto che i lavoratori siano continuamente a rischio di una potenziale sovraesposizione ad agenti chimici pericolosi. La questione è stata trattata con la dovuta attenzione proporzionalmente alle conseguenze negative in termini di manifestazione di malattie professionali e di infortuni sul luogo di lavoro. In tal senso, la legislazione ha compiuto passi in avanti di notevole portata; l'introduzione di regolamenti più chiari ed espliciti ha permesso una comunicazione efficiente tra produttori ed acquirenti, nonché tra i lavoratori destinati al maneggio delle sostanze chimiche durante il ciclo produttivo di una materia. Nonostante alcune defezioni legate alla traduzione dei testi da parte degli stati membri dell'Unione Europea, nel complesso il processo di valutazione del rischio chimico sembra essere stato ben strutturato e recepito, così da consentire l'applicazione di procedure univoche ed armonizzate. I valori limite di esposizione professionale sono necessari al datore di lavoro affinché tale processo si svolga nella maniera più rigorosa possibile; il monitoraggio ambientale si erge dunque come sistema necessario e sicuramente valido per la definizione di tali valori.

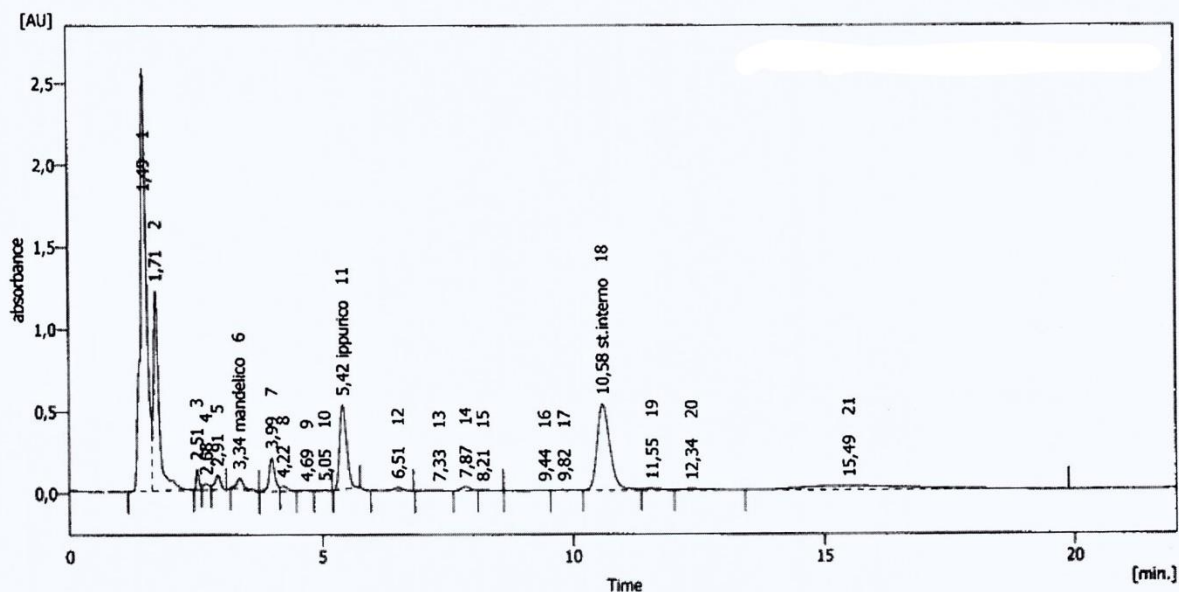
Il monitoraggio biologico, di contro, resta un sistema di valutazione ancora da approfondire e si propone come terreno fertile per ulteriori studi e ricerche. Difatti, se considerato come complemento del monitoraggio ambientale consente di stimare con più sicurezza l'esposizione di un determinato agente chimico tramite la ricerca di uno o più indicatori biologici nei campioni organici (urine, sangue, matrice cheratinica) prelevati direttamente dai lavoratori.

L'interesse del progetto è stato dunque focalizzato sulla ricerca di marcatori biologici potenzialmente riscontrabili in base all'utilizzo massiccio di alcuni solventi durante il ciclo di produzione. Gli agenti chimici considerati sono lo stirene, il

toluene, l'acetone ed il metil etil chetone, mentre come matrice biologica per i prelievi dei campioni è stata scelta l'urina. Il materiale biologico analizzato è stato denominato applicando la lettera "V" e la lettera "N" seguite da un numero progressivo per distinguere i lavoratori provenienti rispettivamente dal sito di produzione di mastici poliesteri e dal sito di produzione di adesivi.

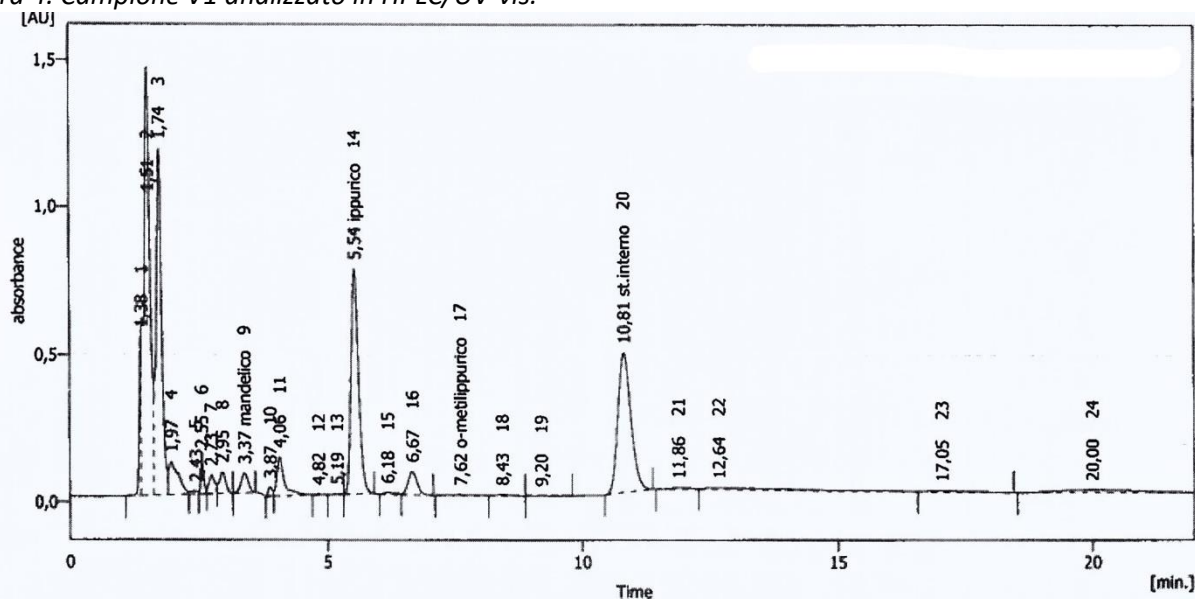
Dal punto di vista chimico-fisico le molecole di interesse sono classificabili come piccole e di basso peso molecolare, oltreché notevolmente volatili. Di conseguenza è stato tentato un approccio analitico con l'ausilio di un UHPLC/MS dotato di tecnologia Orbitrap (Thermo Scientific), ma nonostante l'assoluta avanguardia della strumentazione e dei metodi provati sono state riscontrate delle difficoltà collegate alle proprietà chimiche descritte pocanzi. A conferma di ciò, anche la letteratura scientifica prodotta indica come strumenti tecnici di elezione per tali sostanze l'HS/GC-FID e l'HPLC-UV-vis; dunque si è deciso di spostare il lavoro su questi due apparecchi ottenendo un risultato assai proficuo e coerente con le aspettative.

I cromatogrammi relativi ai campioni urinari preparati ed analizzati in HPLC/UV-vis per la ricerca di acido ippurico e acido mandelico (*Figure 4,5,6,7,8*), rispettivamente metaboliti del toluene e dello stirene, hanno tutti evidenziato la presenza sia di acido mandelico che di acido ippurico. Mentre l'acido mandelico rappresenta un marcatore affidabile ed univoco dello stirene, al contrario l'acido ippurico è ampiamente rilevabile anche nelle urine di persone non esposte al toluene. La molecola di acido ippurico può essere considerato come un marcatore indiretto del toluene.



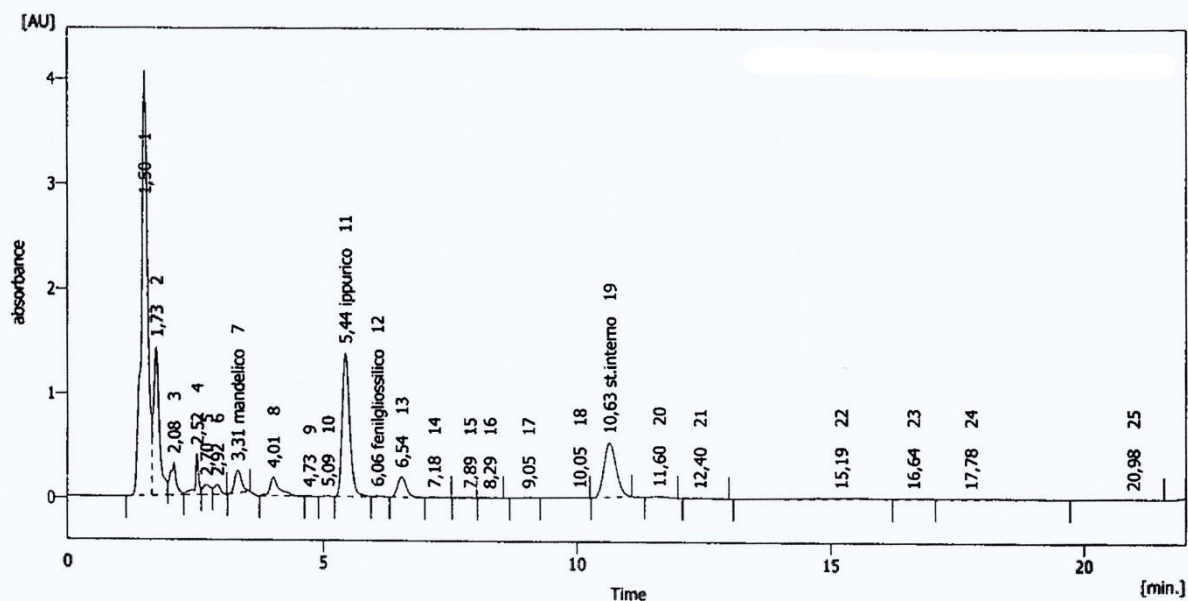
	Compound Name	Reten. Time [min]	Amount [uL]	Response	Area [mAU.s]	Height [mAU]
6	mandelico	3,337	108,145	224,079	224,079	22,088
11	ippurico	5,420	1003,653	1656,418	1656,418	172,135
18	st.interno	10,583	ISTD	3102,660	3102,660	176,269
	Total		1111,798		1880,497	194,223

Figura 4. Campione V1 analizzato in HPLC/UV-vis.



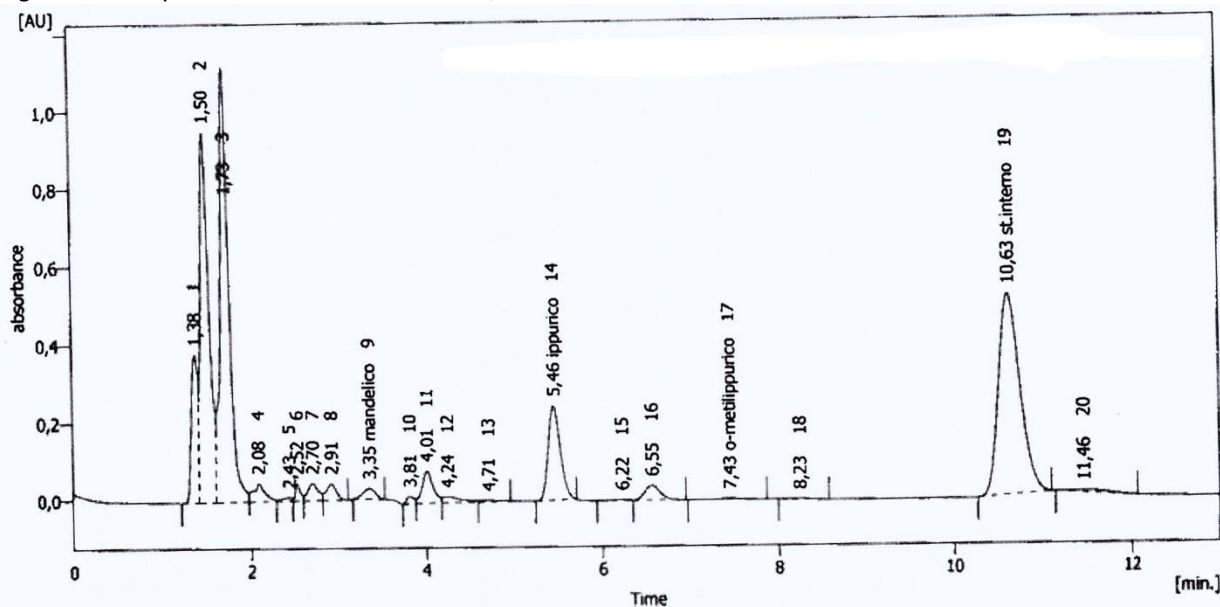
	Compound Name	Reten. Time [min]	Amount [uL]	Response	Area [mAU.s]	Height [mAU]
9	mandelico	3,373	116,911	219,514	219,514	22,713
14	ippurico	5,537	1752,854	2621,480	2621,480	254,203
17	o-metilippurico	7,617	13,606	31,796	31,796	0,996
20	st.interno	10,807	ISTD	2811,568	2811,568	158,463
	Total		1883,370		2872,789	277,912

Figura 5. Campione V2 analizzati in HPLC/UV-vis.



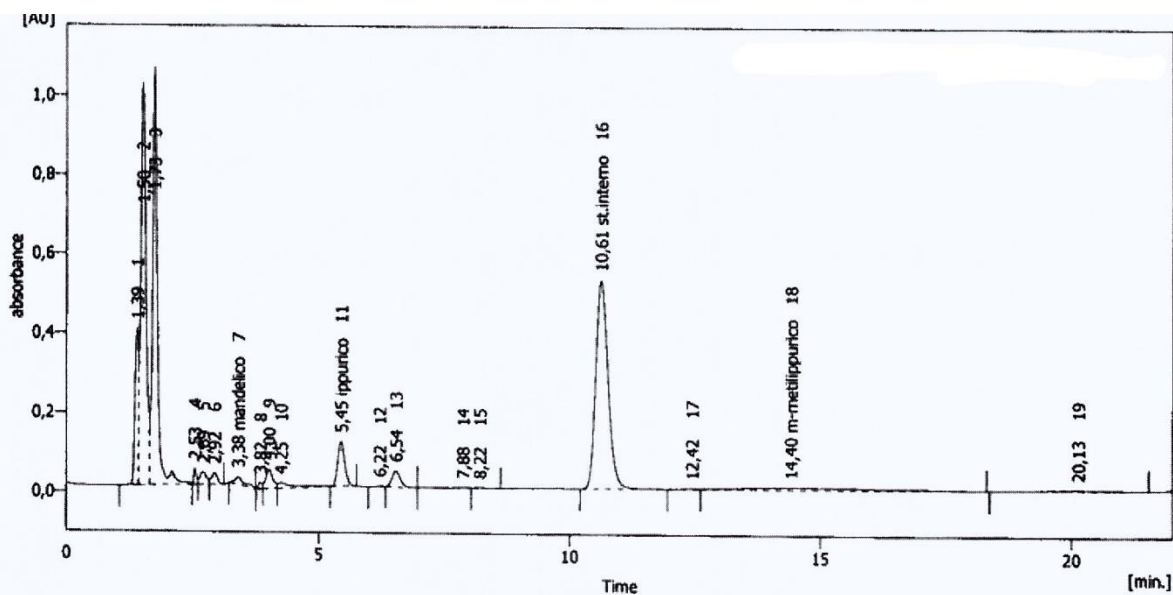
	Compound Name	Reten. Time [min]	Amount [uL]	Response	Area [mAU.s]	Height [mAU]
7	mandelico	3,307	344,972	665,970	665,970	73,448
11	ippurico	5,440	3047,538	4686,117	4686,117	458,931
12	fenilglossilico	6,060	23,646	56,541	56,541	4,273
19	st.interno	10,627	ISTD	2890,759	2890,759	173,003
	Total		3416,157		5408,628	536,651

Figura 6. Campione V3 analizzato in HPLC/UV-vis.



	Compound Name	Reten. Time [min]	Amount [uL]	Response	Area [mAU.s]	Height [mAU]
9	mandelico	3,353	47,969	92,302	92,302	9,345
14	ippurico	5,457	513,045	786,318	786,318	81,345
17	o-metilippurico	7,433	7,556	18,096	18,096	0,951
19	st.interno	10,633	ISTD	2881,311	2881,311	171,891
	Total		568,570		896,715	91,641

Figura 7. Campione N4 analizzato in HPLC/UV-vis.



	Compound Name	Reten. Time [min]	Amount [uL]	Response	Area [mAU.s]	Height [mAU]
1		1,390	0,000	659,514	659,514	131,855
2		1,503	0,000	2369,421	2369,421	338,631
3		1,733	0,000	2400,052	2400,052	351,558
4		2,527	0,000	50,085	50,085	13,633
5		2,690	0,000	100,805	100,805	10,719
6		2,917	0,000	79,985	79,985	9,790
7	mandelico	3,383	43,717	88,020	88,020	6,598
8		3,823	0,000	27,080	27,080	5,084
9		4,003	0,000	170,756	170,756	16,669
10		4,247	0,000	107,158	107,158	4,424
11	ippurico	5,450	226,951	363,966	363,966	37,633
12		6,217	0,000	10,226	10,226	0,951
13		6,540	0,000	163,709	163,709	13,811
14		7,883	0,000	11,495	11,495	0,548
15		8,223	0,000	9,560	9,560	0,585
16	st.interno	10,613	ISTD	3014,925	3014,925	175,125
17		12,420	0,000	14,161	14,161	0,639
18	m-metilippurico	14,403	67,371	393,461	393,461	2,164
19		20,130	0,000	81,067	81,067	0,841
	Total		338,038		7100,521	946,133

Figura 8. Campione N5 analizzato in HPLC/UV-vis.

	V1	V2	V3	N4	N5
TOLUENE (mg/L)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ACIDO IPPURICO (mg/L)	1003.65	1752.85	3047.54	513.04	226.95
ACIDO MANDELICO (mg/L)	108.14	116.91	344.97	47.97	43.72
ACIDO FENILGLIOSSILICO (mg/L)	n.d.	n.d.	23.65	n.d.	n.d.

Tabella 1. Concentrazioni dei metaboliti di stirene e toluene analizzati in HPLC/UV-vis.

I risultati ottenuti (*Tabella 1*) danno adito a varie interpretazioni. Per quanto riguarda l'acido mandelico e quindi l'utilizzo dello stirene, potrebbe essere importante sottolineare come livelli più alti (espressi in mg/L) siano stati rilevati nei campioni etichettati come "V" (*Figure 4,5,6*), quindi provenienti da lavoratori addetti alla produzione di mastici poliesteri che utilizzano effettivamente quantità maggiori di stirene. A supporto di questa ipotesi vi è anche la presenza di acido fenilgliossilico nel campione V3 (*Figura6*) come ulteriore conferma della metabolizzazione di stirene da parte dell'organismo. Una conclusione analoga può essere tratta anche circa il rilevamento di acido ippurico, presente in maggiori quantità nei campioni "V" rispetto ai campioni "N". In questo caso però non sembra esserci correlazione con un più importante utilizzo del solvente in un sito piuttosto che nell'altro, poiché il toluene viene utilizzato in entrambi i cicli produttivi. Le concentrazioni dei vari metaboliti sembrano ad ogni modo in linea con i valori di riferimento riportati in letteratura per quanto riguarda i lavoratori esposti. Il livello medio riscontrato per ciascuna molecola sembra dunque indicare un ottimo funzionamento dei sistemi di sicurezza presenti in azienda oltretché un corretto uso dei dispositivi di protezione a disposizione dei lavoratori.

La determinazione di acetone e metil etil chetone nelle urine è stata invece effettuata tramite analisi in HS/GC-FID. Le peculiarità chimico-fisiche delle due molecole hanno reso l'analisi in HPLC/UV-vis e UHPLC-MS estremamente complicata, in particolar modo la loro accentuata volatilità.

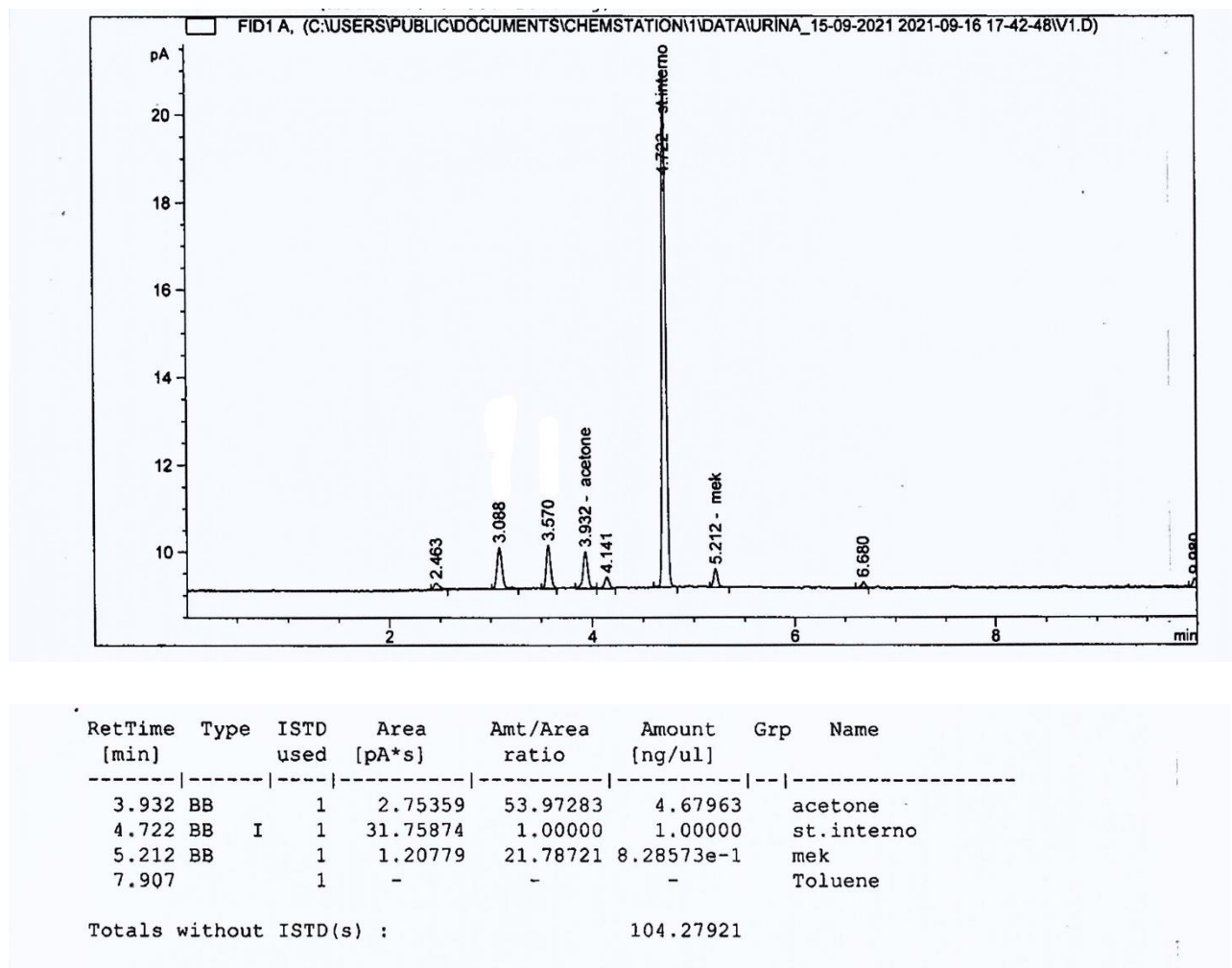
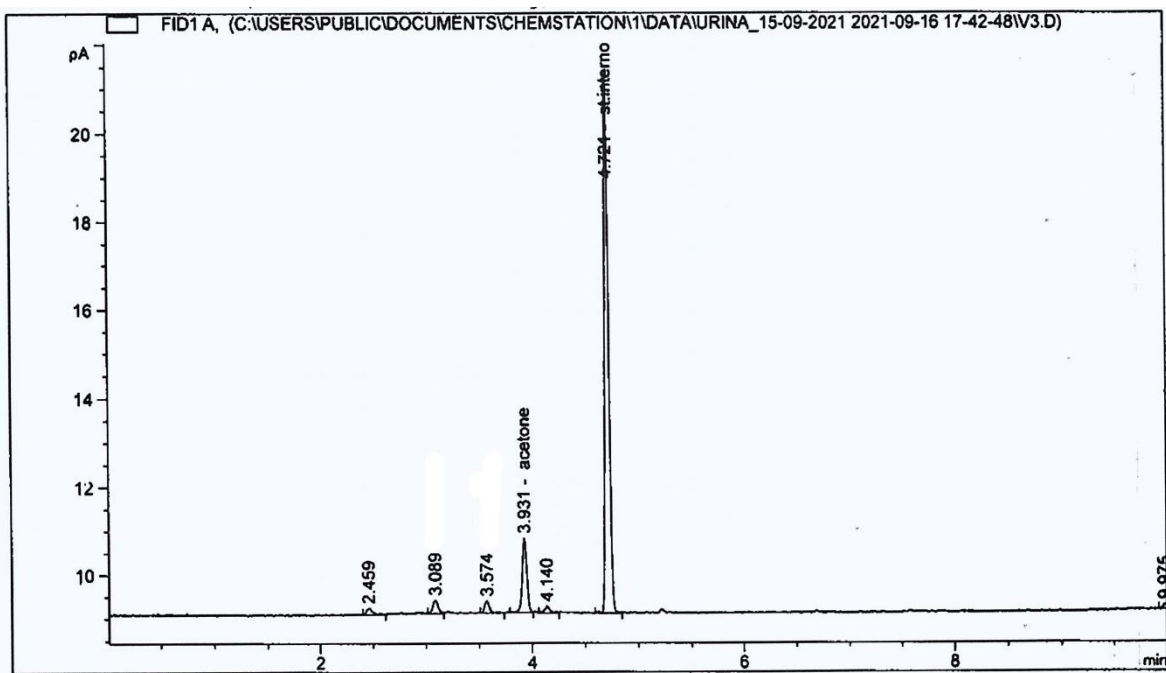
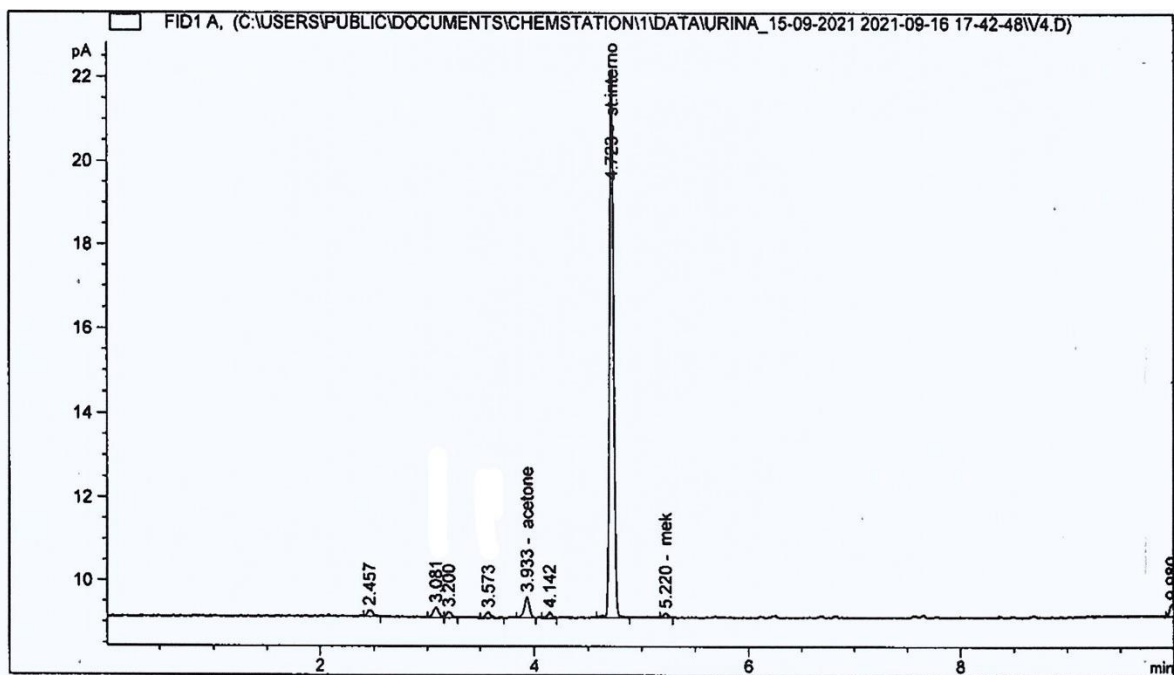


Figura 9. Campione V1 analizzato in HS/GC-FID.



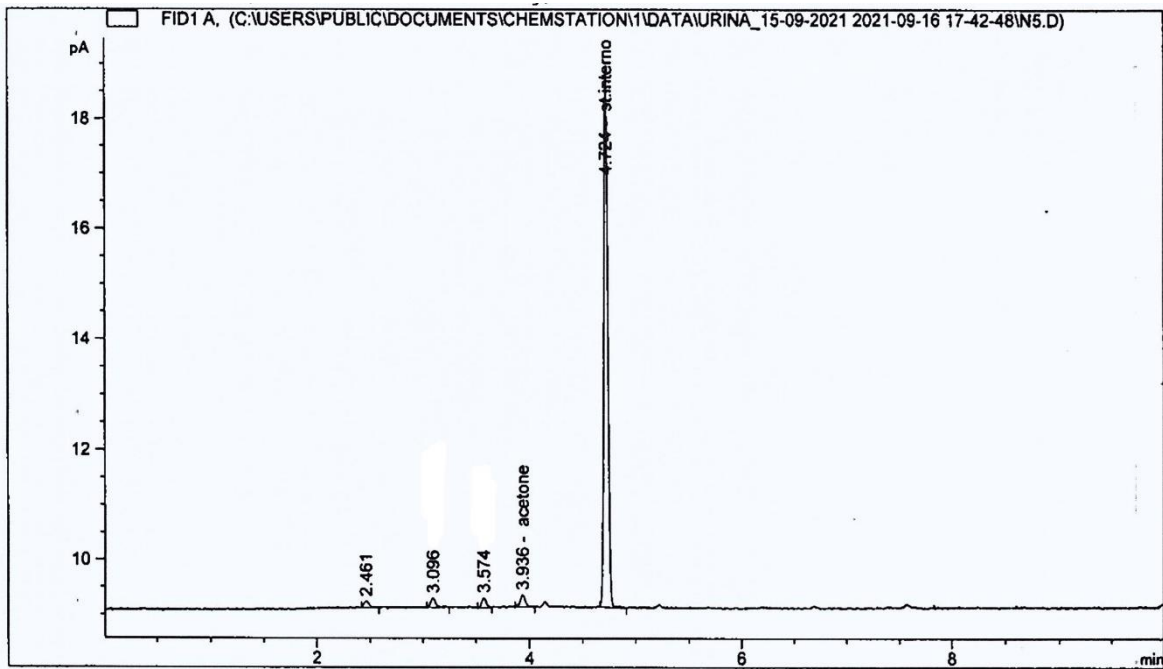
RetTime [min]	Type	ISTD used	Area [pA*s]	Amt/Area ratio	Amount [ng/ul]	Grp	Name
3.931	BB	1	5.14468	57.54664	9.11225		acetone
4.721	BB	I 1	32.49023	1.00000	1.00000		st.interno
5.227		1	-	-	-		mek
7.907		1	-	-	-		Toluene
Totals without ISTD(s) :					69.42579		

Figura 10. Campione V2 analizzato in HS/GC-FID.



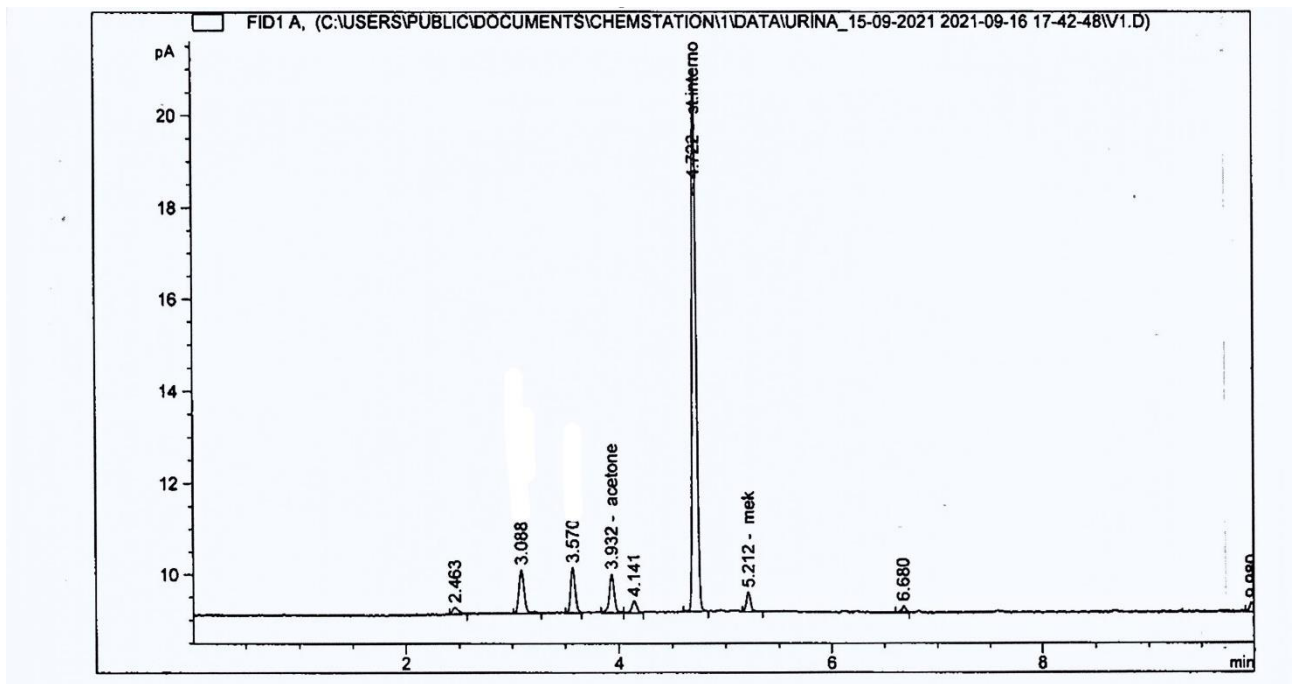
RetTime [min]	Type	ISTD used	Area [pA*s]	Amt/Area ratio	Amount [ng/ul]	Grp	Name
3.933	BB	1	1.65459	47.76350	2.31861		acetone
4.723	BB	I 1	34.08460	1.00000	1.00000		st.interno
5.220	BB	1	3.41777e-1	10.67935	1.07085e-1		mek
7.907		1	-	-	-		Toluene
Totals without ISTD(s) :					60.16368		

Figura 11. Campione V3 analizzato in HS/GC-FID.



RetTime [min]	Type	ISTD used	Area [pA*s]	Amt/Area ratio	Amount [ng/ul]	Grp	Name
3.936	BB	1	8.14668e-1	40.82951	1.32888		acetone
4.724	BB	I	25.03042	1.00000	1.00000		st.interno
5.227		1	-	-	-		mek
7.907		1	-	-	-		Toluene
Totals without ISTD(s) :					58.22953		

Figura 12. Campione N4 analizzato in HS/GC-FID.



RetTime [min]	Type	ISTD used	Area [pA*s]	Amt/Area ratio	Amount [ng/ul]	Grp	Name
3.933	BB	1	1.70504	49.47616	2.73359		acetone
4.725	BB	I	30.86011	1.00000	1.00000		st.interno
5.227		1	-	-	-		mek
7.907		1	-	-	-		Toluene
Totals without ISTD(s) :					65.80659		

Figura 13. Campione N5 analizzato in HS/GC-FID.

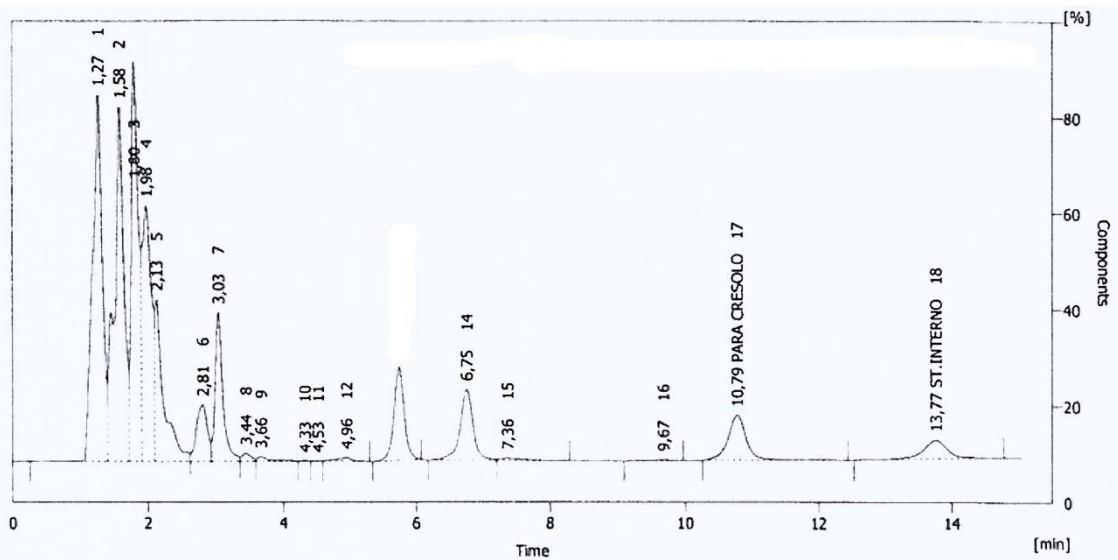
	V1	V2	V3	N4	N5
MEK (mg/L)	0.83	n.d.	0.11	n.d.	n.d.
ACETONE (mg/L)	4.68	9.11	2.32	1.33	2.73

Tabella 2. Concentrazione di MEK e acetone analizzati in HS/GC-FID.

Dai risultati ottenuti (Tabella 2) risulta complicato trarre qualsivoglia conclusione, poiché sono state riscontrate concentrazioni paragonabili tra di loro ma non discriminanti tra i due cicli produttivi. Per quanto riguarda il MEK sembra normale riscontrare concentrazioni bassissime o addirittura assenti, un risultato avvalorato dalla letteratura scientifica già prodotta che indica il monitoraggio ambientale il più

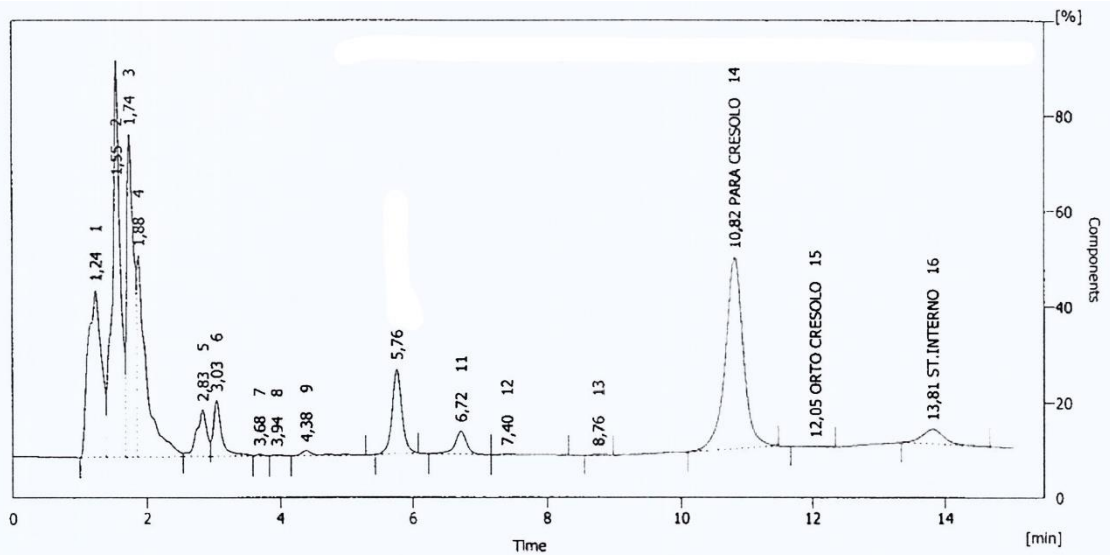
adatto alla validazione dei livelli di MEK e relativi metaboliti. I risultati riscontrati circa l'acetone sono in linea con i valori medi riportati dai test prodotti. Un'ipotesi da confermare potrebbe scaturire dalle concentrazioni di acetone più alte per i campioni etichettati "V" rispetto ai campioni "N" (se non si considera il campione N5): si potrebbe supporre, come per il toluene, una maggiore esposizione al solvente in un sito piuttosto che nell'altro; o ancora, considerando la costruzione più recente e moderna dello stabilimento per adesivi a solvente una dotazione di sistemi di protezione più efficaci e meno logori rispetto a quello dedicato ai mastici poliesteri.

L'ultimo tipo di analisi da considerare è quella effettuata per la ricerca del cresolo nelle sue forme isomeriche di orto-cresolo, meta-cresolo, para-cresolo in base alla posizione del sostituente metilico sull'anello fenolico (*Figure 14,15,16,17,18*). Si tratta di un metabolita minore del toluene e oltretutto la sua forma isomerica para- è presente nelle urine come prodotto endogeno. Ciò lascia intendere che una sovraesposizione al toluene possa essere verificata tramite monitoraggio biologico solo in conseguenza di un riscontro di una delle altre due forme isomeriche oppure della stessa forma isomerica endogena ma in quantità nettamente superiori alla media riportata dalla letteratura scientifica prodotta a riguardo. In base ai risultati ottenuti (*Tabella 3*) queste supposizioni sono applicabili considerando il campione V2 nel quale è stata rilevata la presenza della forma isomerica orto-cresolo, mentre è di discreto interesse il campione V3 per la quantità di para-cresolo più elevata rispetto agli altri e leggermente superiore rispetto i valori medi riportati in letteratura.



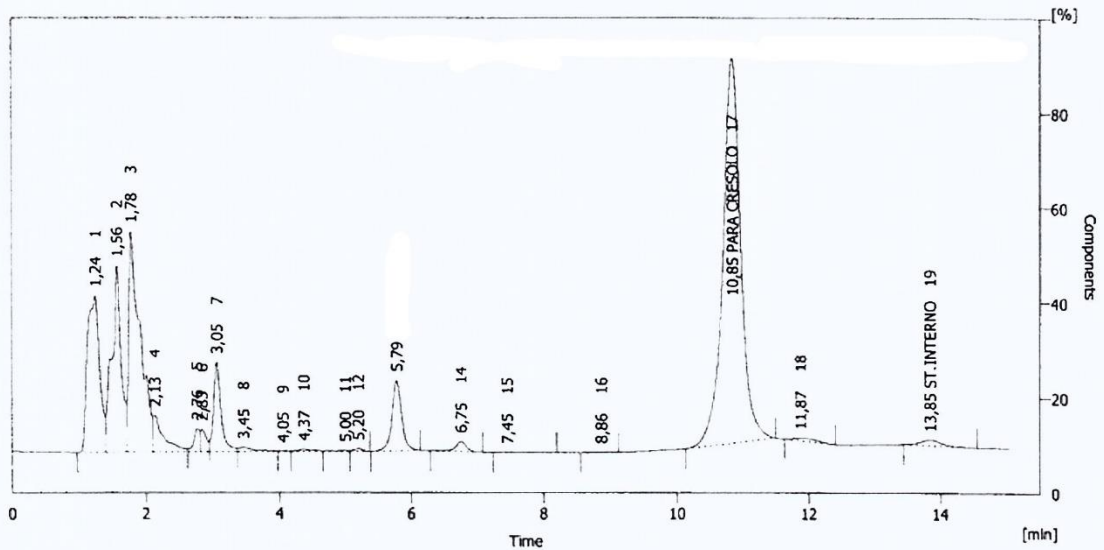
	Reten. Time [min]	Response	Amount [uL]	Amount% [%]	Peak Type	Compound Name
17	10,787	595,678	8,759	53,2	Ordnr (by ISTD1)	PARA CRESOLO
18	13,765	319,131	ISTD	ISTD	ISTD1 Refer	ST.INTERNO

Figura 14. Campione V1 analizzato per HPLC/UV-vis per la ricerca di cresoli.



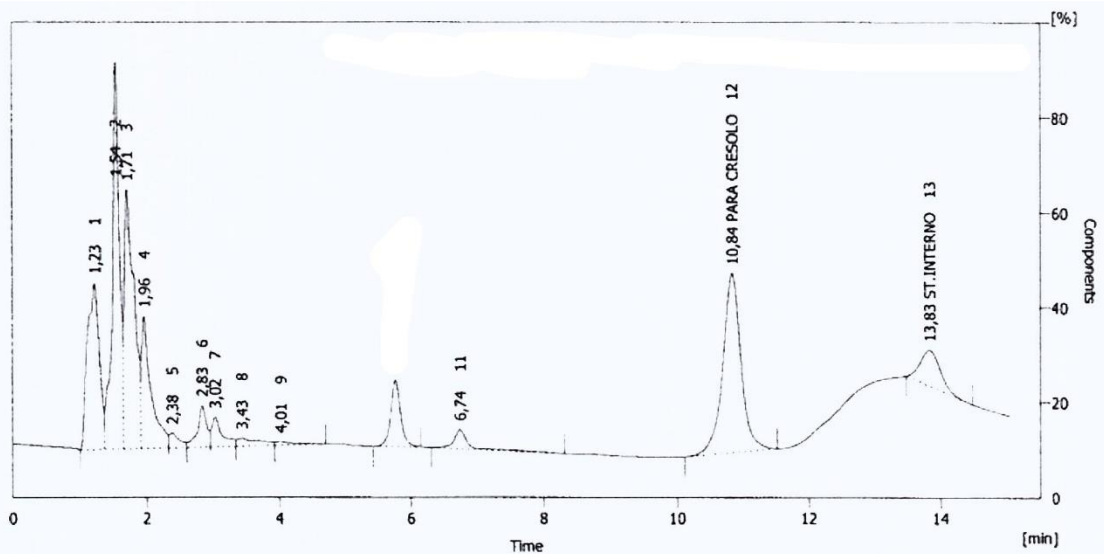
	Reten. Time [min]	Response	Amount [uL]	Amount% [%]	Peak Type	Compound Name
14	10,818	2603,900	49,069	83,6	Ordnr (by ISTD1)	PARA CRESOLO
15	12,045	10,653	0,290	0,5	Ordnr (by ISTD1)	ORTO CRESOLO
16	13,812	249,018	ISTD	ISTD	ISTD1 Refer	ST.INTERNO

Figura 15. Campione V2 analizzato in HPLC/UV-vis per la ricerca dei cresoli.



	Reten. Time [min]	Response	Amount [uL]	Amount% [%]	Peak Type	Compound Name
17	10,850	12627,162	281,241	92,6	Ordnr (by ISTD1)	PARA CRESOLO
19	13,845	210,690	ISTD	ISTD	ISTD1 Refer	ST.INTERNO

Figura 16. Campione V3 analizzato in HPLC/UV-vis per la ricerca dei cresoli.



	Reten. Time [min]	Response	Amount [uL]	Amount% [%]	Peak Type	Compound Name
12	10,838	1383,009	21,380	86,1	Ordnr (by ISTD1)	PARA CRESOLO
13	13,832	303,549	ISTD	ISTD	ISTD1 Refer	ST.INTERNO

Figura 17. Campione N5 analizzato in HPLC/UV-vis per la ricerca dei cresoli.

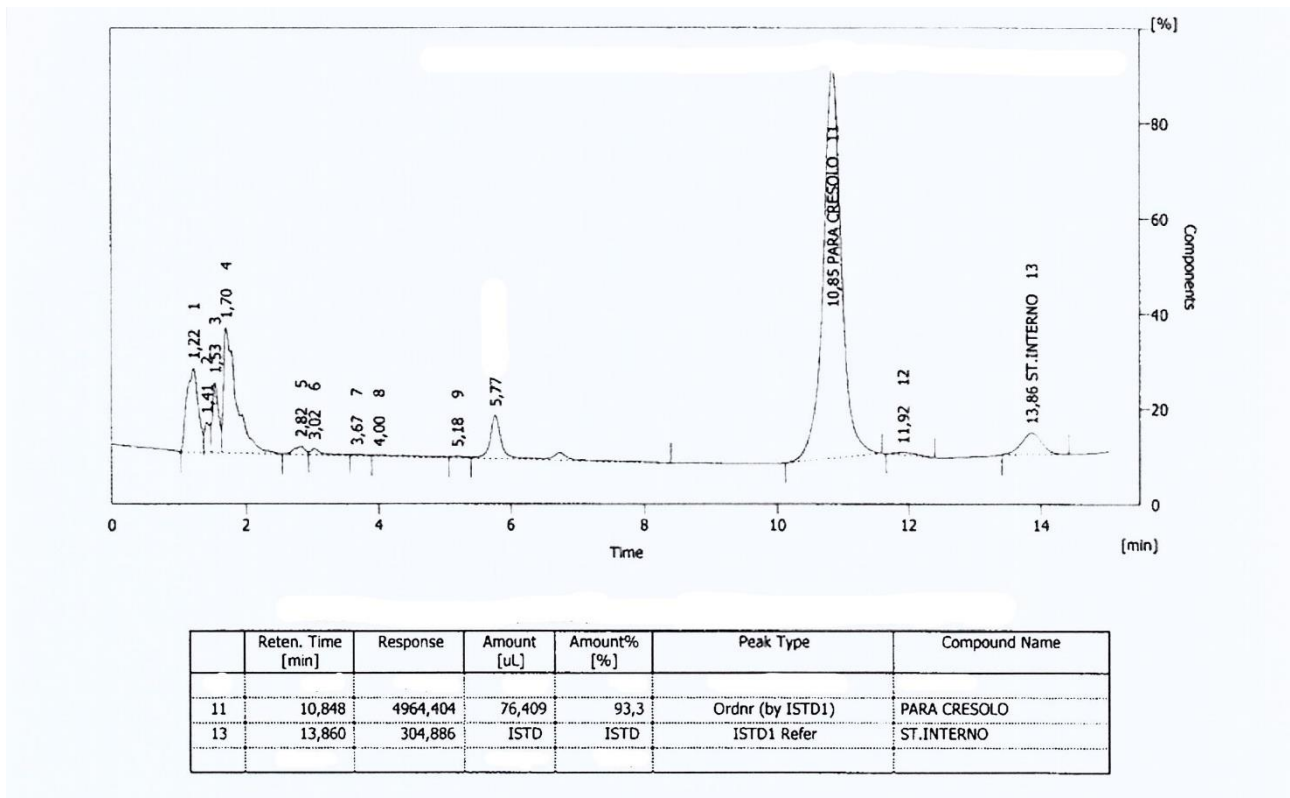


Figura 18. Campione N6 analizzato in HPLC/UV-vis per la ricerca dei cresoli.

	V1	V2	V3	N4	N5
o-cresolo (mg/l)	n.d.	0.29	n.d.	n.d.	n.d.
m-cresolo (mg/l)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
p-cresolo (mg/l)	8.76	49.07	281.24	21.38	76.41

Tabella 3. Concentrazioni del cresolo nelle sue tre forme isomeriche.

Alla luce delle considerazioni analitiche effettuate è possibile trarre alcune conclusioni sull'interesse del lavoro svolto durante il percorso triennale di studi. Dal punto di vista della metodologia di analisi sono state riscontrate difficoltà iniziali considerando l'orientamento deciso verso la strumentazione UHPLC/MS, data la sua modernità ed elevata sensibilità analitica. Purtroppo le incompatibilità tra le caratteristiche chimico-fisiche delle molecole studiate e la strumentazione stessa sono state tali da contemplare un approccio diverso rivolto all'utilizzo di apparecchiature differenti, ma sicuramente altrettanto efficienti e già validate. A

conferma di ciò, i metodi utilizzati per analisi in HPLC/UV-vis e HS/GC-FID si sono dimostrati ottimi in termini di tempo di analisi e ripetibilità delle stesse. Dal punto di vista puramente analitico è possibile invece interpretare i risultati ricavati per possibili ricerche future riguardo il monitoraggio biologico. In primis, una dovuta premessa riguarda la sensibilizzazione e l'informazione più specifica degli addetti ai lavori sull'importanza di tale sistema di prevenzione della salute. Questo permetterebbe innanzitutto una più facile e numericamente valida raccolta di campioni biologici (urina, capelli, saliva o anche sangue) che rappresenterebbe la base per una più ampia e scientificamente corretta interpretazione dei dati finali. In proiezione sarebbe possibile proporre valori limite biologici di esposizione professionale soltanto dopo l'analisi di una casistica sufficientemente vasta e diversificata, che consideri dettagliatamente i dati personali del lavoratore (sesso, età, patologie pregresse o in corso) oltreché la tempistica precisa del prelievo di campione biologico (inizio turno, metà turno, fine turno lavorativo). In seno al lavoro ottemperato in questo caso specifico i risultati finali sono ad ogni modo sicuramente soddisfacenti, oltretutto considerando il numero limitato di campioni a disposizione. Infatti, oltre quanto già detto riguardo le metodologie sviluppate, le concentrazioni urinarie dei metaboliti delle sostanze studiate hanno evidenziato un'ottima correlazione con il loro effettivo utilizzo sicuramente diverso tra i due siti di produzione. Questo parametro indica una raccolta di campioni eseguita in maniera corretta al pari del loro mantenimento e trattamento pre-analisi. In più, le quantità rilevate sembrano effettivamente testimoniare un'eccellente funzionamento dei sistemi di protezione e prevenzione della salute e della sicurezza disposti sul luogo di lavoro; una considerazione tale da lasciar intendere che si stia effettuando un'ottima operazione di valutazione dei rischi da parte del datore di lavoro, in particolar modo nello stabilimento dedicato alla produzione degli adesivi a solvente di recentissima costruzione ed inaugurazione della produzione.

Bibliografia

- [1] C. Govoni, G. Monterastelli, G. Spagnoli. RisCh Prevenzione e Protezione da agenti chimici pericolosi.
- [2] R. Froidi. Lezioni di tossicologia forense, quinta edizione.
- [3] G. Tassoni, M. Zampi, R. Froidi. Il rischio chimico e la tutela della salute alla luce del Decreto Legislativo 2 febbraio 2002, n.25.
- [4] C. Marzano, C. Medana. Chimica tossicologia, Ed. Piccin.
- [5] C. D. Klaassen, J. B. Watkins III. Casarett & Doull Elementi di tossicologia.
- [6] reach.gov.it
- [7] niering.it
- [8] Randall C. Baselt. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, twelfth edition.