



Documento Internet

Data : 01 febbraio 2017
Per informazioni supplementari : Divisione prodotti chimici

Breve orientamento

sull'utilizzo di metodi di prova in vitro per la classificazione di prodotti e miscele come cor- rosivi per la pelle (H314)

Editore :

Sezione REACH e gestione del Rischio; Divisione prodotti chimici dell'UFSP

Riproduzione autorizzata con citazione della fonte

Basi legali : <https://www.admin.ch/gov/it/pagina-iniziale/basi-legali.html>

Corrosione per la pelle

I prodotti (miscele) contenenti ingredienti corrosivi o aventi pH estremo (≤ 2 oppure ≥ 11.5) possono rappresentare un pericolo potenziale di corrosione per la pelle. Il limite di concentrazione generico per la classificazione come corrosivo per la pelle attualmente fissato per l'uso della regola dell'additività per prodotti e miscele (UE-CLP¹/GHS NU²), è inferiore a quello dei regolamenti precedenti (UE-DPD³). Questo cambiamento riguarda in particolare quei prodotti che contengono ingredienti corrosivi in una concentrazione compresa tra il 5 e il 10 per cento e comporta, quando si applica la regola dell'additività, la classificazione di un maggior numero di prodotti come corrosivi per la pelle di categoria 1 (H314).

In Svizzera, la classificazione come corrosivo per la pelle di categoria 1 implica delle conseguenze a valle, quali l'esclusione dalla vendita a libero servizio (art. 63 OPChim). I prodotti corrosivi per la pelle di categoria 1 sono assegnati al gruppo 2 in conformità all'allegato 5 (1.2) OPChim, e chi fornisce a titolo commerciale un preparato del gruppo 2 a utilizzatori privati deve informarli esplicitamente, all'atto della fornitura, sulle misure di protezione necessarie e sullo smaltimento conforme alle prescrizioni (art. 65 OPChim).

Sulla base di una **procedura pratica in fasi successive**, il presente documento fornisce **a fabbricanti e formulatori di prodotti (miscele)** un orientamento per la classificazione delle miscele sopraindicate, che possono presentare un pericolo potenziale di corrosione per la pelle. Il documento si basa sul capitolo 3.2 rivisto del GHS NU² e sul corrispondente 8° Adaptation to Technical Progress del regolamento CLP⁴, oltre che sulle attuali raccomandazioni internazionali riguardo all'applicazione di un approccio integrato per la sperimentazione e la valutazione (Integrated Approach for Testing and Assessment, IATA) della corrosione e dell'irritazione della pelle⁵. L'approccio raccomandato è composto da tre fasi principali e punta a utilizzare al meglio i dati esistenti, a sostenere un utilizzo efficiente delle risorse e a prendere in considerazione l'utilizzo dei metodi di prova *in vitro* attualmente disponibili. In particolare, sono riportati esempi di miscele aventi pH estremo e di miscele contenenti dal 5 al 10 per cento di ingredienti corrosivi ma che non hanno pH estremo.

¹ UE-CLP: regolamento dell'Unione europea n. 1272/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 353, 1-1355, 2008.

² GHS NU: sistema mondiale armonizzato di classificazione ed etichettatura dei prodotti chimici delle Nazioni Unite (2015). Sesta edizione rivista. Parte 3: Health Hazards – Capitolo 3.2 Skin corrosion/irritation. New York, USA, e Ginevra, Svizzera: Nazioni Unite. pagg.125-136. Disponibile al seguente link: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev06/English/ST-SG-AC10-30-Rev6e.pdf.

³ UE-DPD: direttiva dell'Unione europea 1999/45/CE relativa alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. Gazzetta ufficiale delle Comunità europee L 200, 1-68, 1999.

⁴ Regolamento (UE) 2016/918. Disponibile al seguente link: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1474460865370&uri=CELEX:32016R0918>.

⁵ OCSE (2014). Documento d'orientamento n. 203: Integrated Approach to Testing and Assessment for Skin Irritation/Corrosion. Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment. Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico, Parigi. Disponibile al seguente link: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/seriesontestingandassessmenttestingforhumanhealth.htm>

Fase 1: Raccogliere i dati fisico-chimici esistenti, acquisiti con metodi che non fanno uso di sperimentazione

- Raccogliere le informazioni esistenti e disponibili sui dati relativi all'essere umano, agli animali e su quelli ottenuti *in vitro* riguardanti gli effetti del prodotto (miscela) sulla pelle;
- Raccogliere, misurare o stimare dati sulle caratteristiche fisico-chimiche del prodotto, quali il pH e la riserva acida/alcalina;
- Avvalersi di metodi che non fanno uso di sperimentazioni come i principi ponte, che si basano su informazioni esistenti e disponibili riguardanti miscele analoghe provenienti, per esempio, da fonti interne di dati o su informazioni provenienti da banche dati come DetNet⁶.

Principio ponte

Il confronto tra composizione e caratteristiche del prodotto con quelle di altri prodotti, classificati come non corrosivi sulla base dei risultati delle sperimentazioni, può portare a un risultato definitivo per la classificazione del prodotto in esame. Questo risultato deve essere dimostrabile in controllo delle autorità competenti.

Se non si può prendere una decisione definitiva consultando le singole fonti di dati disponibili, occorre prendere in considerazione la totalità delle informazioni esistenti usando una valutazione basata sul peso dell'evidenza (Weight of Evidence, WoE) come descritto nella Fase 2.

Fase 2: Valutare i dati pertinenti raccolti usando un'analisi basata sul peso dell'evidenza (WoE)

- Se in base alla Fase 1 non si può prendere una decisione definitiva riguardo alla classificazione e all'etichettatura, prima di eseguire ulteriori sperimentazioni si dovrebbe condurre un'analisi del WoE. L'analisi del WoE deve essere eseguita caso per caso e con il parere di un esperto, come generalmente consigliato^{2, 5, 7, 8}. Questo vale in particolare quando le informazioni disponibili su alcuni parametri sono contrastanti.
- Tutte le informazioni disponibili dovrebbero essere soppesate in maniera trasparente considerando la qualità, la coerenza, l'adeguatezza e la pertinenza di ogni informazione. Bisogna anche valutare se sono stati considerati parametri e osservazioni pertinenti e se questi siano coerenti con altre informazioni.
- Se si osserva coerenza all'interno di dati «idonei» e il pertinente punto finale (endpoint) o le prescrizioni in materia di informazioni sono state sufficientemente assolve, la valutazione del WoE può arrivare a una conclusione sulla classificazione e l'etichettatura, nel qual caso non sono necessarie ulteriori sperimentazioni.

⁶ <http://www.det-net.eu>.

⁷ ECHA (2015). Guida per l'applicazione dei criteri CLP. Guidance to regulation EC N. 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures. Versione 4.1. Capitolo 3.2. Skin corrosion/irritation. Disponibile al seguente link: https://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp_en.pdf.

⁸ Guida «Swiss CLP» (in tedesco), capitolo 4.4.3. Disponibile al seguente link: <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/de/home/themen/recht-wegleitungen/wegleitungen-interpretationshilfen.html>

- Se, invece, dopo aver respinto/accantonato i dati «non idonei» rimangono informazioni insufficienti e/o le informazioni rimanenti sono incoerenti o contraddittorie, la valutazione del WoE può portare alla conclusione che siano necessarie ulteriori sperimentazioni.

Prodotti (miscele) con pH estremo (≤ 2 oppure ≥ 11.5)

Questi prodotti sono considerati corrosivi per la pelle di categoria 1 senza che ulteriori informazioni siano necessarie. Tuttavia, le miscele che hanno pH estremo ma una bassa capacità tampone potrebbero non essere corrosive⁹. La relazione è espressa quantitativamente in questi termini: la miscela dovrebbe essere considerata corrosiva se il $\text{pH} + 1/12$ della riserva alcalina è ≥ 14.5 o se il $\text{pH} - 1/12$ della riserva acida è ≤ -0.5 . Nel caso in cui le considerazioni riguardanti la riserva acido-alcalina suggeriscano che la sostanza non sia corrosiva, il risultato è reputato inconcludente e dovrebbero essere previste ulteriori sperimentazioni basate su un metodo di prova *in vitro* adottato dall'OCSE, come descritto nella Fase 3.

Fase 3: Eseguire ulteriori sperimentazioni basate su metodi *in vitro*

- Nel caso in cui l'analisi dell'importanza delle prove sia inconcludente riguardo alle proprietà corrosive del prodotto (miscela) per la pelle, dovrebbero essere eseguite ulteriori sperimentazioni come descritto di seguito. Una tabella nell'appendice mostra i diversi metodi di prova *in vitro* adottati dall'OCSE nonché la loro applicabilità e le limitazioni.



* Secondo l'8° ATP del regolamento CLP⁴ sostanze e miscele possono essere classificate come corrosive per la pelle di categoria 1 se i dati non sono sufficienti per classificarle in una sottocategoria. Non è necessario che un prodotto chimico sia classificato in una sottocategoria di sostanze corrosive per la pelle per essere assegnato al gruppo 2 in conformità all'allegato 5 (1.2) OPChim¹⁰.

⁹ Young J.R., How M.J., Walker A.P., Worth W.M.H. (1988), Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals. *Toxicology In Vitro* 2S, 19-26.

¹⁰ RS 813.11. Disponibile qui: <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20141117/index.html>.

Miscela con un pH estremo (≤ 2 oppure ≥ 11.5) e una riserva acido-alcalina indicante che la miscela non è corrosiva

Sulla base delle attuali conoscenze e delle esperienze fatte finora, si raccomanda di eseguire, per i prodotti con un pH estremo, i metodi di prova in vitro secondo le linee guida OCSE TG 431 o OCSE TG 435. La scelta finale dipende, tuttavia, dal tipo di prodotto (p. es. agenti candeggianti, detergenti per tessili) e dalla sua compatibilità con il campo d'applicazione e con le limitazioni di ogni metodo di prova in vitro (come descritto nella tabella nell'appendice).

- **Le miscele con pH estremo non rientrano nel gruppo 2 dell'allegato 5 (1.2) OP-Chim, se:**
- hanno una riserva acido-alcalina indicante che la miscela non è corrosiva, e
 - il risultato di un metodo di prova *in vitro* sulla corrosione della pelle adottato dall'OCSE è negativo.

Miscela che contengono ingredienti corrosivi in una concentrazione compresa tra 5 % e 10 % ma che non hanno pH estremo ($2 < \text{pH} < 11.5$)

La regola dell'additività^{1,2} applicata alle miscele che contengono ingredienti corrosivi in una concentrazione compresa tra il 5 e il 10 per cento, ma che non hanno pH estremo, porta a una classificazione, piuttosto prudente, della miscela come corrosiva per la pelle di categoria 1 (H314). In assenza di un risultato definitivo di un'analisi basata sul peso dell'evidenza, in particolare sul principio ponte con miscele analoghe (vedi Fasi 1 e 2), si raccomanda pertanto di eseguire, per questo tipo di miscele, ulteriori sperimentazioni basate sui metodi di prova in vitro adottati dall'OCSE. La scelta del metodo di prova in vitro dipenderà dal tipo di prodotto (p. es. agenti candeggianti, detergenti per tessili) e dalla sua compatibilità con il campo d'applicazione e con le limitazioni di ogni metodo di prova in vitro (come descritto nella tabella nell'appendice).

Le miscele che contengono ingredienti corrosivi in una concentrazione compresa tra il 5 e il 10 per cento, ma che non hanno pH estremo, non rientrano nel gruppo 2 dell'allegato 5 (1.2) OPChim, se:

- il risultato di un metodo di prova in vitro sulla corrosione della pelle adottato dall'OCSE è negativo.

Appendice: metodi di prova in vitro OCSE e loro applicazioni

Corrosione della pelle <i>in vitro</i>			
	Metodo di prova TER (OCSE TG 430)	Metodo di prova sull'epidermide umana ricostituita (RhE; OCSE TG 431)	Metodo di prova su membrana-barriera (OCSE TG 435)
Classificazione secondo la normativa	GHS NU / UE-CLP cat. 1 contro non corrosivi	GHS NU / UE-CLP cat. 1 contro non corrosivi GHS NU / UE-CLP sottocat. 1A e una combinazione di sottocat. 1B e 1C	GHS NU / UE-CLP cat. 1 contro non corrosivi GHS NU / UE-CLP sottocat. 1A, sottocat. 1B e sottocat. 1C
Metodi approvati disponibili in commercio	Non applicabile	- EPISKIN™ Standard Model (SM) - EpiDerm™ Skin Corrosion Test (SCT) - SkinEthic™ RHE - epiCS® (noto in precedenza come EST-1000)	- Corrositex®
Utilizzo secondo la normativa	Sostanze e miscele (per estensione dell'applicazione alle sostanze)	Sostanze e miscele (per estensione dell'applicazione alle sostanze)	Sostanze e miscele
Limitazioni	- Non consente di distinguere tra le tre sottocategorie GHS (1A, 1B e 1C) - Non è stato ideato per dare informazioni sull'irritazione della pelle - Non applicabile a gas e aerosol - In alcuni Paesi potrebbe essere considerato come un esperimento condotto su animali	- Non consente di distinguere tra corrosivi per la pelle di sottocat. 1B e 1C - Non è stato ideato per dare informazioni sull'irritazione della pelle - Non applicabile a gas e aerosol - Se la vitalità cellulare è misurata mediante lettura della densità ottica, i risultati ottenuti con sostanze di prova aventi interazioni non specifiche con l'MTT ≥ 50 % dovrebbero essere interpretati con cautela. Questo problema può essere aggirato usando l'HPLC o l'UPLC. - Il rischio legato alla presenza di derivati di ammine grasse non è prevedibile. ¹¹	- Non è stato ideato per dare informazioni sull'irritazione della pelle - Non applicabile a gas e aerosol - Non possono essere analizzate sostanze di prova che non causano cambiamenti rilevabili nel sistema di rilevazione di sostanze chimiche (p. es. le sostanze di prova a base acquosa con pH compreso tra 4.5 e 8.5 spesso non possono essere analizzate ¹²) - Nell'UE è considerato valido solo per acidi, basi e loro derivati.
Ruolo nello IATA dell'OCSE	Se il risultato è «non corrosivo», si dovrebbe eseguire un saggio <i>in vitro</i> per l'irritazione della pelle. Inoltre, altri metodi di prova <i>in vitro</i> dovrebbero essere usati per determinarne la sottocategorizzazione.	Se il risultato è «non corrosivo», si dovrebbe eseguire un saggio <i>in vitro</i> per l'irritazione della pelle. Inoltre, se è necessario distinguere tra le sottocat. 1B e 1C, si dovrebbe prendere in considerazione il metodo OCSE TG 435, oppure si potrebbe prendere in considerazione, con un approccio basato sul peso dell'evidenza, il modello di previsione EpiSkin™ non adottato disponibile a tale scopo.	Se il risultato è «non corrosivo», si dovrebbe eseguire un saggio <i>in vitro</i> per l'irritazione della pelle.

¹¹ Houthoff E, Rugen P, Hart D (2015) Predictability of *in vitro* dermal assays when evaluating fatty amine derivatives. *Toxicology in Vitro* 29, 1263-1267.

¹² NIH (1999). *Corrositex®: an in vitro test method for assessing dermal corrosivity potential of chemicals*. NIH Publication No. 99-4495. Research Triangle Park, NC, USA: NIEHS.

Appendice: metodi di prova in vitro OCSE e loro applicazioni

Classificazione secondo la normativa	Irritazione della pelle <i>in vitro</i>
Metodi approvati disponibili in commercio	Metodo di prova sull'epidermide umana ricostituita (OCSE TG 439)
Utilizzo secondo la normativa	GHS NU / UE-CLP cat. 2 se supportato da risultati negativi per la corrosione, e GHS NU / UE-CLP nessuna categoria
Limitazioni	<ul style="list-style-type: none"> - EPISKIN™ Skin Irritation Test (SIT) - EpiDerm™ SIT - SkinEthic™ SIT^{42bis} - LabCyte EPI-MODEL24 SIT
Ruolo nello IATA dell'OCSE	Sostanze e miscele (per estensione dell'applicazione alle sostanze)
	<ul style="list-style-type: none"> - Non è stato ideato per distinguere la cat. opzionale 3 GHS (lievi irritanti), sostanze chimiche corrosive, gas e aerosol. - Se la vitalità cellulare è misurata mediante lettura della densità ottica, i risultati ottenuti con sostanze di prova aventi interazioni non specifiche con l'MTT $\geq 50\%$ dovrebbero essere interpretati con cautela. Questo problema può essere aggirato usando l'HPLC o l'UPLC.
	Se il risultato è positivo, si dovrebbe eseguire un saggio <i>in vitro</i> per la corrosione della pelle.