

SIGARETTE ELETTRONICHE:

valutazione del rischio associato all'esposizione attiva a nicotina e a benzene

Leonello Attias, Paola Di Prospero Fanghella, Domenico Spagnolo, Rosa Draisci

Centro Nazionale Sostanze Chimiche

Istituto Superiore di Sanità

Roma

domenico.spagnolo@iss.it

Il notevole incremento nell'uso delle sigarette elettroniche, diffuse soprattutto perché ritenute un'alternativa sana rispetto alla sigaretta tradizionale, richiede tuttavia attenzione da parte della comunità scientifica internazionale, anche relativamente alla presunta mancanza di emissione di particelle inquinanti.



Le sigarette elettroniche e gli equivalenti prodotti, quali sigari, pipe e shisha (narghilè), più correttamente denominate ENDS (Electronic Nicotine Delivery System) sono uno dei fenomeni mondiali, commerciali (tra i 500 milioni ed il miliardo di dollari di profitti calcolati per il 2013) e sociali, più rilevanti degli ultimi anni. Dalla loro immissione sul mercato sono state fortemente pubblicizzate come un'alternativa "sana" e molto più "elegante" al fumo di sigaretta, nonché come ausilio nella cessazione del tabagismo e della dipendenza da nicotina. Queste asserzioni sono tuttora in via di studio da parte della comunità scientifica internazionale^{1,2}. Gli ENDS sono altresì accreditati, da produttori e consumatori, di non produrre alcun tipo di particella inquinante. Anche quest'affermazione è stata recentemente sottoposta ad indagine³. Va inoltre sottolineato come l'accessibilità, la "moda" nonché la percepita sicurezza per la salute, inducano i più giovani all'uso dei dispositivi ENDS, avvicinandoli così alla dipendenza da nicotina^{4,5,6}. L'attrazione per questi dispositivi è aumentata dall'amplessissima disponibilità di aromi per i liquidi nonché dalla possibilità di stabilire, teoricamente, la concentrazione di nicotina presente negli stessi.

In merito alla regolamentazione d'uso delle sigarette elettroniche in Europa, i riferimenti normativi che possono essere adottati attualmente sono la direttiva 2001/95/CE (*Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee*, 15.1.2002) sulla sicurezza generale dei prodotti (*Decreto legislativo 6 settembre 2005, n. 206 e s.m. Gazzetta Ufficiale n. 235 del 8 ottobre 2005 - S.O. n. 162*) e la direttiva 1999/45/CE (*GU L 200 del 30.7.1999*) e successivo decreto legislativo di recepimento n. 65/2003 (*GU n. 87 del 14.4.2003 Suppl. Ordinario n. 61*) su classificazione, etichettatura e imballaggio dei preparati pericolosi e infine il regolamento (CE) n. 1272/2008 (CLP) (*Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 353/1 del 31.12.2008*) su classificazione, etichettatura e imballaggio di sostanze e miscele pericolose. Inoltre, secondo i criteri del Regolamento Reach (*Regolamento (CE) 1907/2006, Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 396 del 30 dicembre 2006*) la nicotina non è soggetta a divieti o limitazioni d'uso e la sigaretta elettronica dovrebbe essere considerata un articolo, mentre le cartucce e i flaconi di ricarica sono contenitori di miscela

(preparati) da classificare eventualmente come pericolose in base alla loro composizione e da etichettare di conseguenza.

Gli ENDS, in base alla recente Direttiva 2014/40/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio (che abroga la Direttiva 2001/37/CE), pubblicato su Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea in data 29.4.2014, sono così regolamentati:

Sintesi punti principali del Titolo III, Articolo 20

Gli Stati membri dovranno provvedere affinché:

- a) i liquidi contenenti nicotina vengano immessi sul mercato in contenitori di ricarica dedicati aventi un volume non superiore di 10 ml; serbatoi in sigarette elettroniche monouso o in cartucce monouso o ricaricabili non devono superare un volume di 2 ml;
- b) il liquido contenente nicotina non contenga una concentrazione di nicotina eccedente i 20 mg/ml;
- c) il liquido contenente nicotina non deve contenere additivi di cui all'articolo 7 (6) (ad esempio vitamine, caffeina o taurina o altri additivi e composti stimolanti che sono associati con energia e vitalità, additivi aventi proprietà coloranti per le emissioni, additivi che facilitano l'inalazione o l'assorbimento di nicotina).

La normativa andrà recepita entro il 20 maggio 2016.

Prima di questa data, con ordinanza del Ministro della Salute 4 agosto 2011 (G.U. Serie Generale n. 232 del 5 ottobre 2011), è stato disposto il divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina. Il 28 settembre 2012 (G.U. Serie Generale, n. 248 del 23 ottobre 2012) è stato prorogato il divieto di fumo per i minori di anni 18 e con l'ordinanza del Ministero della Salute del 2 aprile 2013, efficace sino al 31 ottobre 2013 (G.U. n. 100 del 30.4.2013), le sigarette elettroniche contenenti nicotina sono state soggette al divieto di acquisto da parte dei minori di anni 18, assimilandole alle sigarette convenzionali. Tale divieto è stato



confermato e prorogato per mesi 12 dall'ordinanza del 26 giugno 2013 del Ministero della Salute (G.U. Serie Generale n. 176 del 29 luglio 2013).

In virtù dell'emendamento "4.25" al decreto Istruzione (DL 12 settembre 2013, n. 104 "Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca" (G.U. Serie Generale n. 214 del 12 settembre 2013) è stata stralciata l'ultima parte del comma 10-bis dell'articolo 51 della legge Sirchia (introdotto il DL n. 76/2013

IVA-Lavoro, *Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 150 del 28 giugno 2013*) e quindi di fatto viene reso possibile utilizzare gli ENDS in uffici, ristoranti, cinema, mezzi pubblici e bar mentre permane il divieto d'uso negli edifici scolastici.

Attualmente secondo i criteri del Regolamento Reach (Regolamento (CE) 1907/2006 (Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea L 396 del 30 dicembre 2006), la nicotina non è soggetta a divieti o limitazioni d'uso e la sigaretta elettronica dovrebbe essere considerata un articolo, mentre le cartucce e i flaconi di ricarica sono contenitori di miscela (preparati) da classificare eventualmente come pericolose in base alla loro composizione e da etichettare di conseguenza.

Si fa presente inoltre che sulla base della normativa vigente, quali il decreto legislativo 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.

Valutazione del pericolo

La nicotina, tal quale è classificata ufficialmente in UE ed è presente nell'allegato VI (tabella 3.1) del regolamento (CE) n.1272/2008 (CLP):

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

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

In tabella 3.2 del regolamento CLP è riportata la seguente classificazione secondo i criteri della precedente direttiva 67/548/CEE (G.U.C.E. N.196/1 del 165.8.67) (da utilizzare per definire la classificazione delle miscele contenenti nicotina secondo la direttiva 1999/45/CE):

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

Di conseguenza le miscele contenenti nicotina si classificano e si etichettano in base alla normativa cogente secondo lo schema seguente:

- concentrazione <0,1%: non classificata come pericolosa;
- $0,1\% \leq \text{concentrazione} < 1\%$: Xn; R21 (nocivo a contatto con la pelle);
- $1\% \leq \text{concentrazione} < 2,5\%$: T; R 24 (tossico a contatto con la pelle);
- $2,5\% \leq \text{concentrazione} < 3\%$: T; R 24 (tossico a contatto con la pelle); R52-53 (nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico);
- $3\% \leq \text{concentrazione} < 7\%$: T; R 24; (tossico a contatto con la pelle); R22 (nocivo in caso di ingestione); R52-53 (nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico);
- $7\% \leq \text{concentrazione} < 25\%$: T+; R 27 (molto tossico a contatto con la pelle); R22 (nocivo in caso di ingestione); R52-53 (nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico);
- concentrazione $\geq 25\%$ T+ R 27 (molto tossico a contatto con la pelle); T R 25 (tossico in caso di ingestione) N; R51-53: tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.

In relazione alla presenza di sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) in liquidi/miscele utilizzate 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 CLP, disposizione vigente in materia di classificazione delle sostanze, con la classificazione di pericolo riportata in Tab. 1.

Inoltre il benzene è presente nell'allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 (Reach) 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”.

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

Nell'allegato VI del regolamento 1272/2008 (CLP) la classificazione armonizzata fa riferimento al limite generico per la classificazione pari a 0,1%, riportato sia nel decreto legislativo n. 65/2003, sia nel regolamento CLP.

Stima dell'esposizione attiva a nicotina e benzene

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 e benzene potenzialmente 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.

Esposizione attiva a nicotina

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 (Tab. 2), l'esposizione viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

$$D = (QI \cdot Fn \cdot 1000 \cdot Fr \cdot Fa \cdot na \cdot E \cdot Freq) / (na \cdot T \cdot BW)$$

dove:

esposizione giornaliera (mg/kg/d) D
 quantità di liquido (g) QI 1

n. aspirazioni tot.	naT	400
frazione nicotina	Fn	range 0,0009-0,036 (v. Tab. 2)
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 Tab. 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.

Tab. 2 - Dosi di assorbimento nicotina calcolate in mg/kg/d						
	Dosi calcolate (mg/kg/d)					
	Fumatore moderato		Fumatore medio		Fumatore forte	
n. eventi giorno	5		10		20	
conc. nicotina	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

Esposizione attiva a benzene

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.

L'esposizione per il tempo di vita a benzene assunto mediante utilizzo di sigarette elettroniche con le concentrazioni variabili nel range 0,1-1%, considerando una durata dell'esposizione pari a 40 anni, viene calcolata mediante l'utilizzo del seguente algoritmo:

$$D = (Ql \cdot Fn \cdot 1000 \cdot Fr \cdot Fa \cdot naE \cdot Freq) / (naT \cdot BW) \times 40 / 70ta$$

dove, assumendo un'esposizione della durata di 40 anni su 70 anni del tempo di vita:

esposizione giornaliera (mg/kg/d)	D	
quantità di liquido (g)	Ql	1
n. aspirazioni Tot.	naT	400
frazione benzene	Fn	range 0,0001-0,01 (v. Tab. 3)
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, forti)
peso corporeo (kg)	BW	60 (adulto).

Caratterizzazione del rischio

Per la caratterizzazione del rischio associato all'esposizione a nicotina, si deriva un livello sistemico di non effetto ottenuto per l'uomo e pari a 0,00035 mg/kg/giorno (DNEL - Derived No Effect Level). Tale valore è stato calcolato a partire dal LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) di 0,0035 mg/kg/giorno derivato dallo studio del Lindgren *et al.*⁷ 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 Dose Accettabile Giornaliera (ADI) per via orale apportando un ulteriore fattore che prende in considerazione la biodisponibilità per via orale⁸.

I valori di esposizione calcolati (v. Tab. 3) risultano sempre superiori al valore di riferimento relativo al DNEL di 0,00035 mg/kg/d.

Tab. 3 - Dosi di assorbimento benzene calcolate in mg/kg/d						
	Dosi calcolate (mg/kg/d)					
	Fumatore moderato		Fumatore medio		Fumatore forte	
n. eventi giorno	5		10		20	
conc. benzene	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

L'esposizione a benzene è associata all'insorgenza di diverse forme di leucemia (US EPA, 2003⁹) e gli studi epidemiologici disponibili non consentono di stabilire una soglia di effetto per l'insorgenza di leucemia (EU RAR, 2008¹⁰).

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (US EPA, 2003⁹). 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 mg/kg/d. Considerando i valori standard adottati per la valutazione del rischio in ambito europeo, ovvero un tasso inalatorio standard di 20 m³ al giorno, un peso corporeo standard di 60 kg e un fattore di assorbimento del 50% per inalazione specifico per il benzene (US EPA, 2003⁹), 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:

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

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

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

Conclusioni

In base ai calcoli sopra riportati si evince che le sigarette elettroniche utilizzate con ricariche contenenti nicotina come nello scenario espositivo descritto, che ha considerato un intervallo di concentrazione $0,09 \div 3,6\%$, 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.

Inoltre relativamente ai rischi associati alla potenziale presenza di benzene si considera come riferimento il decreto legislativo 16 gennaio 2008, n. 4 che apporta "Ulteriori disposizioni correttive ed integrative del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale", considera 1×10^{-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

¹C. Bullen *et al.*, *Lancet*, 2013, **382**(9905), 1629.

²C. Bullen *et al.*, *BMC Public Health*, 2013, **13**, 210.

³F.C. Fuoco *et al.*, *Environ Pollut.*, 2013, Oct. 27, 523.

⁴M. McCarthy, *BMJ*, 2013, **347**, f5543.

⁵D.R. Camenga *et al.*, *Addict. Behav.*, 2013, Sep. 17.

⁶R.J. Peters Jr *et al.*, *J. Ethn. Subst. Abuse*, 2013, **12**(4), 300.

⁷M. Lindgren *et al.*, *Psychopharmacology*, 1999, **145**(3), 342.

⁸EFSA, 2009. The EFSA Journal (2009) RN-286, 1-47. EFSA STATEMENT. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms (Question No EFSA-Q-2009-00527). Issued on 07 May 2009.

⁹US EPA, 2003. Integrated Risk Information System (IRIS), Benzene

¹⁰EU RAR, 2008. European Union Risk Assessment Report, Benzene.