

Norme sul rischio di esposizione a sostanze chimiche e contenimento

*Il Decreto 81/2008 (principi)
La linea guida REACH sugli intermedi*

Dr. Antonio Conto – Chemsafe Srl
17 aprile 2012



D.Lgs 81/08 e s.m.i.

**Titolo IX “Sostanze Pericolose”, Capo I
“Protezione da agenti chimici”**

definisce:

i requisiti minimi per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza che derivano dagli effetti di agenti chimici pericolosi.

ChemSafe

1. Agenti chimici pericolosi:

agenti chimici classificati come **sostanze** pericolose ai sensi del decreto legislativo 3 febbraio 1997, n. 52, e successive modifiche, nonché gli agenti che corrispondono ai criteri di classificazione come sostanze pericolose di cui al predetto decreto. Sono escluse le sostanze pericolose solo per l'ambiente;

2. **agenti chimici classificati** come **preparati** pericolosi ai sensi del decreto legislativo 14 marzo 2003, n. 65, 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 per l'ambiente;

3. **agenti chimici che, pur non essendo classificabili** come pericolosi, 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 (OEL).

ChemSafe

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO

1. CHemical Exposure OPerating Evaluation®
2. Movarisk: algoritmo proposto dalle Regioni Emilia-Romagna, Toscana e Lombardia per la valutazione del rischio chimico (tiene conto del rischio chimico per le vie inalatoria, cutanea e ingestione).
3. Linee guida di Federchimica condivise per la valutazione del R.C.
4. Direttiva agenti chimici 98/24/CE della Commissione Europea.
5. Modello per la valutazione del rischio da agenti chimici pericolosi pubblicato dalla Regione Emilia-Romagna.
6. Linea Guida per la protezione da agenti chimici emanate dal coordinamento tecnico per la sicurezza nei luoghi di lavoro delle Regioni e delle Province autonome.
7. Modello applicativo proposto dalla Regione Piemonte per la valutazione del rischio chimico (non si applica al rischio da cancerogeni, mutageni e teratogeni).
8. Software A.R.Chi.M.E.D.E. Analisi del rischio chimico mediante dati di esposizione.
9. Determinazione dei valori di OEL per i principi attivi farmaceutici.



VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO

Monitoraggio ambientale

Permette:

una valutazione più realistica e compiuta, fa riferimento alla misura dell'esposizione ambientale, con monitoraggio degli agenti chimici più significativi per **pericolosità** e **quantità interessate**, effettuata con metodiche standardizzate di misurazione degli agenti chimici come da allegato XLI del D.Lgs. 81/08

The logo for ChemSafe, featuring the word "ChemSafe" in a bold, blue, sans-serif font. The text is contained within a blue oval shape that has a white border and a slight 3D effect.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO

Art. 223, Titolo IX Capo I indica gli elementi imprescindibili della valutazione

- a) le proprietà pericolose degli agenti chimici (**Hazard assessment**)
- b) le informazioni sulla salute e sicurezza, comunicate dal produttore o dal fornitore tramite la relativa scheda di sicurezza (**supply chain**)
- c) il livello, il modo, la durata dell'esposizione (**exposure assessment**)
- d) le circostanze in cui viene svolto il lavoro in presenza di tali agenti, tenendo conto della quantità delle sostanze e dei preparati che li contengono o li possono generare (**exposure assessment**)
- e) i valori limite di esposizione professionale o i valori limite biologici riportati negli allegati XXXVIII e XXXIX (**exposure assessment**)
- f) gli effetti delle misure preventive e protettive adottate o da adottare (**containment and risk assessment**)
- g) le conclusioni tratte da eventuali azioni di sorveglianza sanitaria già intraprese, se disponibili (**risk refinement**)



VALUTAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO, DOVE?

Aree di in cui sono presenti gli agenti chimici e, per ciascuno di essi, la valutazione delle condizioni di utilizzo e di esposizione

- *stoccaggio,*
- *manipolazione,*
- *immagazzinamento,*
- *trasporto,*
- *trattamento dei rifiuti originati*

Sono possibili **3** situazioni:

Attività con esposizione **normalmente** prevista:

situazione nella quale l'esposizione all'agente chimico è normalmente prevista durante le operazioni svolte dall'operatore

Attività con esposizione **accidentale**:

situazione nella quale l'esposizione all'agente chimico non è prevista, ossia delle lavorazioni a ciclo chiuso. In questo caso l'esposizione all'agente si può verificare solo a seguito di anomalie operative o incidenti che richiedono un Piano di Emergenza Interna

Attività con esposizione da **contaminazione** dell'ambiente di lavoro:

caso in cui si può avere esposizione all'agente chimico a causa di piccole perdite non controllate che comportano la diffusione dell'agente nell'ambiente di lavoro sempre gestite con il Piano di Emergenza Interna (PEI)

ChemSafe

VALORI DI ESPOSIZIONE

TLV - TWA (Valore limite di soglia - media ponderata nel tempo): concentrazione media ponderata nel tempo su una giornata lavorativa convenzionale di **8 ore e su 40 ore settimanali** alla quale si ritiene che quasi tutti i lavoratori possono essere esposti **ripetutamente**, giorno dopo giorno, per una vita lavorativa senza effetti negativi.

TLV - STEL (Valore limite di soglia - limite per breve tempo di esposizione): è la concentrazione alla quale si ritiene che i lavoratori possono essere esposti **continuativamente per breve periodo di tempo** senza che insorgano irritazione, danno cronico o irreversibile dei tessuti, effetti tossici dose risposta, narcosi di grado sufficiente ad accrescere le probabilità di infortuni o di influire sulle capacità di mettersi in salvo o di ridurre materialmente l'efficienza lavorativa. Il TLV-STEL non protegge necessariamente da questi effetti se viene superato il TLV-TWA. Esposizioni a concentrazioni comprese tra il TLV-TWA e il TLV-STEL non devono protrarsi oltre i 15 minuti e non devono ripetersi per più di 4 volte al giorno. Fra esposizioni successive a concentrazioni comprese tra il TLV-TWA e TLV-STEL devono intercorrere almeno 60 minuti.

TLV - C (valore limite di soglia – Tetto: ceiling): è la concentrazione che **non** deve essere superata durante qualsiasi momento della esposizione lavorativa.

ChemSafe

VALORI DI ESPOSIZIONE

TLV - TWA (Valore limite di soglia - media ponderata nel tempo): concentrazione media ponderata nel tempo su una giornata lavorativa convenzionale di **8 ore e su 40 ore settimanali** alla quale si ritiene che quasi tutti i lavoratori possono essere esposti **ripetutamente**, giorno dopo giorno, per una vita lavorativa senza effetti negativi.

TLV - STEL (Valore limite di soglia - limite per breve tempo di esposizione): è la concentrazione alla quale si ritiene che i lavoratori possono essere esposti **continuativamente per breve periodo di tempo** senza che insorgano irritazione, danno cronico o irreversibile dei tessuti, effetti tossici dose risposta, narcosi di grado sufficiente ad accrescere le probabilità di infortuni o di influire sulle capacità di mettersi in salvo o di ridurre materialmente l'efficienza lavorativa. Il TLV-STEL non protegge necessariamente da questi effetti se viene superato il TLV-TWA. Esposizioni a concentrazioni comprese tra il TLV-TWA e il TLV-STEL non devono protrarsi oltre i 15 minuti e non devono ripetersi per più di 4 volte al giorno. Fra esposizioni successive a concentrazioni comprese tra il TLV-TWA e TLV-STEL devono intercorrere almeno 60 minuti.

TLV - C (valore limite di soglia – Tetto: ceiling): è la concentrazione che **non** deve essere superata durante qualsiasi momento della esposizione lavorativa.

ChemSafe

VALORI DI ESPOSIZIONE SENZA RIFERIMENTI PRECISI

A) *per i prodotti chimici e le materie prime acquistate da fornitori esterni, possono essere **fatti propri** i limiti occupazionali eventualmente già stabiliti dal fornitore;*

B) *una determinata sostanza o formulato può essere **assimilata** ad un altro composto, analogo od omologo, per il quale già è stato studiato un valore limite di esposizione;*

C) *per le sostanze di produzione propria, la definizione di una **linea guida per l'esposizione dei lavoratori** si basa sulle migliori informazioni tossicologiche disponibili, elaborate secondo alcune equazioni farmacocinetiche che considerano il massimo valore di esposizione al quale non si osservano effetti fisiologici negativi, il peso corporeo, fattori moltiplicativi di incertezza o di sicurezza, un fattore di scala, per convertire dati farmacologici da una determinata specie animale all'uomo, il volume di aria inalato.*

D) *per sostanze chimiche che hanno lo stesso valore di TLV, non può essere assunto il fatto che abbiano **simile comportamento tossicologico** o simile potenza biologica.*

ChemSafe

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO CHIMICO

basso per la sicurezza e irrilevante per la salute

non si applicano le disposizioni degli art. 225 (misure specifiche di protezione e prevenzione), 226 (disposizioni in caso di incidenti ed emergenze), 229 (sorveglianza sanitaria) e 230 (cartelle sanitarie e di rischio)

non basso per la sicurezza e non irrilevante per la salute

richiede l'applicazione delle disposizioni degli artt. 225, 226, 229 e 230.



AZIONI (rischio non basso)

disposizioni degli art. 225, 226, 229 e 230.

Piano di Emergenza Interno (PEI)

- *come operare*
- *DPI*
- *Attrezzature di intervento*
- *Gestione versamenti accidentali*

Formazione ed informazione del personale

Sorveglianza sanitaria e Medico competente



CONSIDERAZIONI sulla pericolosità degli API e rischio chimico

- sono sostanze chimiche;
- sono spesso privi di dati di rilevanza tossicologica nei primi steps dello sviluppo farmaceutico;
- sono spesso e sempre più farmacologicamente potenti (HP drugs)
- devono essere valutati per la loro potenza farmacologica
- il calcolo degli OEL può essere un valutazione qualitativa e va sempre rivisto al progredire delle informazioni tossicologiche.

ChemSafe

*La linea guida REACH sugli
intermedi
e il loro contenimento
(Dicembre 2010)*



No data No market !!!!

Per tutte le sostanze prodotte/importate > 1tpa

**ad esclusione degli intermedi "non isolati" e
non stoccati in serbatoi**



STEP alla registrazione

- a) Verificare possibili esenzioni
- b) Inviare Inquiry a ECHA via REACH.IT
- c) Registrazione da soli o condivisa
- d) Effettuare studi sperimentali, se necessari
- e) Inviare il dossier di registrazione (IUCLID 5)
- f) Aspettare risposta di ECHA (Completeness Check and Business rules)
- g) Ottenuto il numero di registrazione procedere con la produzione o l'importazione.



Sostanze considerate già registrate

Sostanze notificate ai sensi della direttiva 67/548/EEC (D.Lgs n. 52 febbraio 1997) e successivi emendamenti

- Articolo n. 24
- sostanze ELINCS
- ECHA ha già assegnato un numero di registrazione ma occorre fare un "claiming" per ottenerlo

AZIONI

- verificare se la sostanza possiede il numero di notifica assegnato da ISS
- la notifica è **NOMINALE** (proprietà della società)
- una sostanza notificata dalla società A e prodotta o importata dalla società B che non l'ha notificata deve essere registrata REACH dalla società B. E' una sostanza "non phase" in



La registrazione semplificata degli intermedi

Linea guida aggiornata a
December 2010

ChemSafe

INTERMEDIO

Definizione

è una sostanza **fabbricata, consumata o utilizzata** per essere **trasformata**, mediante un processo chimico, in un'altra sostanza (Art. 3, paragrafo 15)

ChemSafe

INTERMEDIO

Definizione

- **Non isolato** : è una sostanza che durante la sintesi non è **intenzionalmente** rimossa (tranne che per il prelievo di campioni) dalle apparecchiature in cui la sintesi ha luogo. Tali apparecchiature **comprendono** il recipiente di reazione con i suoi accessori e le apparecchiature attraverso cui la o le sostanze passano durante un processo a flusso continuo o a lotti, nonché le tubazioni mediante cui la o le sostanze sono trasferite da un recipiente ad un altro in cui si produce la fase successiva della reazione; **non comprendono** invece il **serbatoio** o altri recipienti in cui la o le sostanze sono **conservate** dopo essere state fabbricate (articolo 3, paragrafo 15, lettera a)



INTERMEDIO

Definizione

Isolato in situ = una sostanza che non presenta le caratteristiche che definiscono una sostanza intermedia non isolata e nel caso in cui la fabbricazione della sostanza intermedia e la sintesi di una o più altre sostanze derivate da essa avvengono nello **stesso sito**, gestito da una o più persone giuridiche (articolo 3, paragrafo 15, lettera b)

Sito = significa un luogo unico in cui, qualora vi siano più fabbricanti di una o più sostanze, talune infrastrutture e attrezzature sono comuni (articolo 3, paragrafo 16).



INTERMEDIO

Definizione

isolato trasportato : è una sostanza intermedia che non presenta le caratteristiche che definiscono una sostanza intermedia non isolata e che è **trasportata tra altri siti o fornita ad altri siti** (articolo 3, paragrafo 15 lettera c).

ChemSafe

INTERMEDI ISOLATI IN SITU (Art. 17)

registrazione semplificata > 1tpa con le seguenti informazioni:

- *identità del produttore/importatore*
- *identità della sostanza*
- *la classificazione di sicurezza, se applicata*
- *le informazioni di sicurezza disponibili (dati phys-chem, tossicologia edd eco-tossicologia), Study summaries*
- *descrizione delle misure di contenimento applicate (RMM file)*

CONDIZIONE : la sostanza è prodotta ed usata secondo condizioni controllate e contenimento rigorosi con mezzi tecnici durante tutto il suo ciclo vita.

Se condizioni non applicabili : registrazione completa



INTERMEDI ISOLATI TRASPORTATI

registrazione semplificata > 1tpa con le seguenti informazioni:

- *identità del produttore/importatore*
- *identità della sostanza*
- *la classificazione di sicurezza, se applicata*
- *le informazioni di sicurezza disponibili (dati phys-chem, tossicologia edd eco-tossicologia), Study summaries*
- *descrizione delle misure di contenimento applicate (RMM file)*

Produzione/importazione > 1000 tpa :

registrazione completa secondo allegato VII del regolamento



INTERMEDI ISOLATI TRASPORTATI

CONDIZIONI : il produttore europeo o l'importatore certifica che ha ricevuto dall'utilizzatore dell'intermedio (se stesso in caso di importazione) che il processo di sintesi per la seconda sostanza ottenuta dall'intermedio avviene in situazioni strettamente controllate e contenimento rigoroso. –

Contenimento con mezzi tecnici per

- produzione
- purificazione
- pulizia e manutenzione delle attrezzature
- campionatura ed analisi
- scarico e scarico
- smaltimento rifiuti, stoccaggio
- controllo delle emissioni
- manipolazione da parte di personale addestrato
- speciali operazioni di cleaning dopo apertura del reattore
- applicazione di procedure speciali per minimizzare l'esposizione e le emissioni in caso di incidenti
- procedure di manipolazione ben documentate e autorizzate da un responsabile

Se condizioni non applicabili : registrazione completa



PRODUZIONE DI INTERMEDI

Intermedio isolato in situ

Verifica condizioni di pre-registrazione (EINECS/già prodotto)

Condizioni OK

PRE-REG.

Condizioni non OK

REG.

Presenza di contenimento in situ

REG. SEMPLIFICATA

Assenza di contenimento in situ

REG. STANDARD

Intermedio trasportato (in EU)

Verifica quantità annua → > 1000 tpa

Verifica condizioni di pre-registrazione (EINECS/ELINCS)

Condizioni OK

Condizioni non OK

Presenza di contenimento presso clienti

Assenza di contenimento presso clienti

ChemSafe

IMPORTAZIONE DI INTERMEDI

Intermedio trasportato (in EU)

Verifica condizioni di pre-reg. (EINECS/ELINCS) → OK

non OK

Verifica quantità annua (tpa)

PRE-REG.

< 1000 tpa

> 1000 tpa

Presenza di
Contenimento
in situ

Assenza
Contenimento
in situ

REG. STANDARD

REG. SEMPLIFICATA

ChemSafe

Contenimento rigoroso con mezzi tecnici (Linea guida Dicembre 2010)

- proprietà chimico-fisiche
- condizioni di processo
- combinazione di barriere meccaniche (contenitori) e barriere dinamiche (LEV)

- conoscenza della tossicità
- monitoraggi ambientali (calcolo OELs e verifica del rischio)

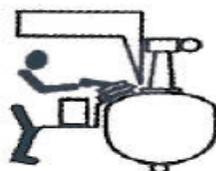
ChemSafe

Strategy 1: Controlled general ventilation



No special engineering requirements; adequate control is achieved by general ventilation of the process area.
(This strategy is not covered further in this guide)

Strategy 2: Local exhaust ventilation



A Local Exhaust Ventilation (LEV) system is used to contain the contaminants within a defined area and draw airborne contaminants away from the operators' breathing zone. This can involve either:

- a good point exhaust ventilation; or
- a unidirectional air-flow booth.

This can achieve significant reductions in operators' exposures to the concentrations of airborne dusts and vapours generated during open transfer operations of hazardous materials.

Strategy 3: Open handling within isolator



or

High-integrity closed coupling without external containment

Open transfer or handling of hazardous materials takes place within an isolator.

Typically this might involve surrounding the transfer operation with a fixed or flexible air-tight barrier. Containers of process material may be placed in or removed from the isolator only in a way that does not compromise the integrity of the containment it provides. The operator uses a glove-port to effect the transfer of material to or from the open container and to clean empty containers.

This Containment Strategy can also cover transfers effected by means of a high-integrity coupling between closed containers without an external isolator.

Strategy 4: Closed handling within isolator



Closed transfer or handling of the hazardous material takes place within an isolator.

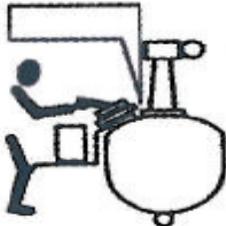
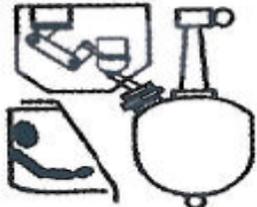
This is similar to the preceding strategy except that open transfer is not permitted even within the enclosure. The operator, again using a glove-port or similar device, attaches the closed container directly to the access port for the process to form a closed connection and then opens the valve to effect the transfer of material.

Strategy 5: Robotic handling, contained system



This strategy is adopted for materials so hazardous that even with a closed transfer system the use of a glove-port represents an unacceptable risk because of the possibility that the gloves could rupture. The transfer therefore has to be effected by a fully automated enclosed process. The strategy requires highly specialized training and should be prepared and implemented only after consultations with experienced health and safety professionals and the HSE.

Table 6.9 (Continued)

Strategy 2	Strategy 3	Strategy 4	Strategy 5
			
<p>Relative location of operations and LEV should prevent escape of contaminants into the general working area.</p>	<p>Enclosures should be maintained under negative pressure to prevent leakage.</p>	<p>Enclosures should be maintained under negative pressure to prevent leakage.</p>	<p>Enclosures must be fitted with secondary envelope, both maintained under negative pressure to prevent leakage.</p>
<p>Exhausted air may be recirculated only if first cleaned by a high-capacity filter backed up by a safe-change High-efficiency Particulate Arrestor (HEPA).</p>	<p>Contaminated air from the extraction system should be passed through a suitable safe-change HEPA before being exhausted outside the building.</p>	<p>Contaminated air from the extraction system must be passed through a suitable safe-change HEPA before being exhausted outside the building.</p>	<p>Contaminated air from the extraction system must be passed through at least a double safe-change HEPA before being exhausted outside the building.</p>
<p>A regular preventive maintenance programme should be implemented for air extraction systems.</p>	<p>Regular certification and testing of the filtration system will be required.</p>	<p>Regular certification and testing of the filtration system will be required.</p>	<p>The filtration system must be backed up by a second system. Regular certification and testing of both systems is required.</p>
<p>Operator manipulates compounds directly. PPE may be required.</p>	<p>Operator manipulates compounds via glove-box interface.</p>	<p>Operator may prepare containers for transfer direct from container to vessel.</p>	<p>Containers for transfer must be prepared by robot control in an enclosed process.</p>

Note

- il livello 2 (strategy 2) **non** è considerato dalla linea guida come contenimento rigoroso
- dal livello 3 si può parlare di contenimento rigoroso (Strict Controlled Conditions)
- SCC devono essere raggiunte **senza** l'applicazione dei DPI se non in situazioni eccezionali quali :
 - *incidenti*
 - *manutenzione e operazioni di cleaning*

ChemSafe

Industria farmaceutica

Esempi di **misure tecniche di contenimento** possono includere:

Trasferimento usando sistemi di accoppiamento diretto e chiusi, come:

- *treni di processo verticali*
- *valvole speciali come valvole a farfalla suddivise*
- *trasferimento sottovuoto*

Processi totalmente isolati; trasferimenti usando accoppiamento diretto; Tecnologia di barriera/isolamento, come:

- *tecnologia di isolamento, per esempio isolatori*
- *contenitori di sostanze intermedie in massa (IBC) con valvole a farfalla suddivise*
- *isolatori a parete morbida (glove bags)*
- *sistemi di trasferimento rapido alfa-beta su involucri*
- *sistemi di trasferimento sottovuoto speciali*



Come raggiungere **SCC** per vostri intermedi

Due opzioni

- Assicurare con metodi tecnici di contenimento almeno un **Livello 3** secondo la linea guida Dicembre 2010
- Se si è al **Livello 2** verificare :
 - La mancanza di tossicità dell'intermedio
 - Calcolare OELs
 - Effettuare monitoraggi ambientali
 - Preparare expert report per sostenere la mancata esposizione e l'assenza di tossicità



VERIFICA DELLA TOSSICITA'

Effettuare studi tossicologici

- Tossicità acuta dermale
- Irritazione dermale
- Test di Ames (mutagenesi)

- Altri end-point con approcci di predizione
 - *Cancerogenesi*
 - *Tossicità riproduttiva*



Calcolo OELs (Occupational Exposure levels)

In base agli studi e alle predizioni

- calcolo numerico (approccio quantitativo)
- valutazione qualitativa secondo banding approach tipo *Naumann* o *Safebridge* e identificazione di un OEL di riferimento



Monitoraggi ambientali

Verifica della concentrazione
nell'ambiente e comparazione con l'OEL
calcolato



Registrazione semplificata (art. 17 o 18)

Il dossier di registrazione deve contenere un file summary come da appendice 3 della nuova linea guida

- Allegare nella sezione 13 dello IUCLID il file con nome "*RMM detail*"



GRAZIE !

CHEMSAFE Srl

Via Ribes 5

10010 Colletterto Giacosa (TO), Italy

Tel. 0125 538888

Fax. 0125 538475

E-mail : chemsafe@libero.it

chemsafe@chemsafe-consulting.com

www.chemsafe-consulting.com

www.reach-italia.info

The logo for ChemSafe, featuring the word "ChemSafe" in a bold, blue, sans-serif font. The text is enclosed within a blue oval border that has a slight 3D effect with a white highlight on the top edge.

ChemSafe